Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab (Cosentyx®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.05.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 26
Abkürzungsverzeichnis ... 27
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 30
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 31
4.2 Methodik ... 53
4.2.1 Fragestellung ... 53
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 56
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 62
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 62
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 62
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 64
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 65
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 66
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 68
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 68
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 68
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 76
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 82
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 84
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 87
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 94
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 94
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 99
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 103
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 105
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 112
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 113
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 113
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT ... 115
4.3.1.3.1.2 PASI – RCT ... 117
4.3.1.3.1.3 IGA mod 2011 – RCT ... 144
4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 153
4.3.1.3.1.5 EQ-5D – RCT ... 166
4.3.1.3.1.6 DLQI – RCT ... 190

4.3.1.3.1.7 Psoriasis-Tagebuch – RCT ... 199
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 211
4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT ... 213
4.3.1.3.2.2 PASI – RCT ... 213
4.3.1.3.2.3 IGA mod 2011 - RCT ... 281
4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 305
4.3.1.3.2.5 EQ-5D Utility Items - RCT ... 334
4.3.1.3.2.6 DLQI – RCT ... 410
4.3.1.3.2.7 Psoriasis-Tagebuch – RCT ... 430
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 449
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 457
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 457
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 457
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 471
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 495
4.3.2.1.3.1 PASI – indirekte Vergleiche aus RCT ... 498
4.3.2.1.3.2 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT ... 521
4.3.2.1.3.3 EQ-5D – indirekte Vergleiche aus RCT ... 545
4.3.2.1.3.4 DLQI – indirekte Vergleiche aus RCT ... 553
4.3.2.1.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 561
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 561
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 561
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 561
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 562
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 562
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 563
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 564
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 564
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 564
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 565
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 565
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 565
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 566
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 573
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 573
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 574
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 580
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 581
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 581
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 582

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 582
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 583
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 584
4.7 Referenzliste 585
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 593
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 606
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 614
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 620
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 652
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 723

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für die zu bewertende Population – Subpopulation A 32
Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für die zu bewertende Population – Subpopulation B..... 33
Tabelle 4-3: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für Subpopulation A – Eigenstudien 34
Tabelle 4-4: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für Subpopulation A – Fremdstudien 35
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen - Hauptanalyse 48
Tabelle 4-6: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für die zu bewertende Population – Subpopulation A 56
Tabelle 4-7: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für die zu bewertende Population – Subpopulation B..... 58
Tabelle 4-8: Einschlusskriterien für die Studienbewertung für Subpopulation A - Eigenstudien 59
Tabelle 4-9: Einschlusskriterien für die Studienbewertung für Subpopulation A - Fremdstudien 60
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 98
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 104
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 107
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (FAS)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 112
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Todesfälle..... 115

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-22: Operationalisierung von PASI 118
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-24: Ergebnisse für PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 121
Tabelle 4-25: Ergebnisse für PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 122
Tabelle 4-26: Ergebnisse für PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 123
Tabelle 4-27: Ergebnisse für PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 124
Tabelle 4-28: Ergebnisse für PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Sensitivitätsanalyse 1 124
Tabelle 4-29: Ergebnisse für PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 125
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 126
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Sensitivitätsanalyse 1 128
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 130
Tabelle 4-33: Ergebnisse für PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 132
Tabelle 4-34: Ergebnisse für PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 132
Tabelle 4-35: Ergebnisse für PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 133
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse 134
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 136
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 138
Tabelle 4-39: Ergebnisse für PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 140
Tabelle 4-40: Ergebnisse für PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 140
Tabelle 4-41: Ergebnisse für PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 141

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Patienten mit Krankheitsschub zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 142
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Patienten mit Krankheitsschub zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 142
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Patienten mit Krankheitsschub zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 143
Tabelle 4-45: Operationalisierung von IGA mod 2011 145
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IGA mod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-47: Ergebnisse für IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 147
Tabelle 4-48: Ergebnisse für IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 148
Tabelle 4-49: Ergebnisse für IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 149
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anzahl IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 150
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anzahl IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 151
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Anzahl IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 152
Tabelle 4-53: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen 154
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 156
Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 156
Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 157
Tabelle 4-58: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 158
Tabelle 4-59: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 158
Tabelle 4-60: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 159
Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 160
Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 160

Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 161
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse..... 162
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 163
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Gesamtheit aufgetretender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 164
Tabelle 4-67: Operationalisierung von EQ-5D 167
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Tabelle 4-69: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 1) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 169
Tabelle 4-70: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 1) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1..... 170
Tabelle 4-71: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 1) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2..... 171
Tabelle 4-72: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 2) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 172
Tabelle 4-73: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 2) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1..... 173
Tabelle 4-74: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 2) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2..... 174
Tabelle 4-75: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 3) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 175
Tabelle 4-76: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 3) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1..... 176
Tabelle 4-77: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 3) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2..... 177
Tabelle 4-78: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 4) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 178
Tabelle 4-79: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 4) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1..... 179
Tabelle 4-80: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 4) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2..... 180
Tabelle 4-81: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 5) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 181
Tabelle 4-82: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 5) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1..... 182
Tabelle 4-83: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 5) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2..... 183

Tabelle 4-84: Ergebnisse für EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 184
Tabelle 4-85: Ergebnisse für EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 185
Tabelle 4-86: Ergebnisse für EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 186
Tabelle 4-87: Ergebnisse für EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 187
Tabelle 4-88: Ergebnisse für EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 188
Tabelle 4-89: Ergebnisse für EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 189
Tabelle 4-90: Operationalisierung von DLQI 191
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191
Tabelle 4-92: Ergebnisse für DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 193
Tabelle 4-93: Ergebnisse für DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 194
Tabelle 4-94: Ergebnisse für DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 195
Tabelle 4-95: Ergebnisse für DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 196
Tabelle 4-96: Ergebnisse für DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 197
Tabelle 4-97: Ergebnisse für DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 198
Tabelle 4-98: Operationalisierung von Psoriasis-Tagebuch 200
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Psoriasis-Tagebuch in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 202
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 203
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 204
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 205
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 206

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 207
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 208
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 209
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 210
Tabelle 4-109: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 213
Tabelle 4-110: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 213
Tabelle 4-111: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 214
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse 215
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 2 216
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1 217
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Hauptanalyse 218
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 219
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 220
Tabelle 4-118 Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Land – Sensitivitätsanalyse 1 221
Tabelle 4-119: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 226
Tabelle 4-120: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 227
Tabelle 4-121: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 228
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse 229

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 1 230
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 2 231
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Hauptanalyse . 232
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 1 233
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Hauptanalyse 234
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1..... 235
Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 2..... 236
Tabelle 4-130: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse..... 237
Tabelle 4-131: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 238
Tabelle 4-132: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 239
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Hauptanalyse 240
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Sensitivitätsanalyse 2 241
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 1 242
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht - Hauptanalyse 243
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht-Sensitivitätsanalyse 1 244
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht-Sensitivitätsanalyse 2 245

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika - Hauptanalyse 246

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 247

Tabelle 4-141: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse ... 248

Tabelle 4-142: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 249

Tabelle 4-143: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 250

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse 251

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 2 252

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1 253

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse 254

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 255

Tabelle 4-149: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 256

Tabelle 4-150: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 257

Tabelle 4-151: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 258

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse 259

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 1 260

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 2 261

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht - Hauptanalyse 262

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht- Sensitivitätsanalyse 1 263

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht- Sensitivitätsanalyse 2 264

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse 265

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 266

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika - Hauptanalyse 267

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 268

Tabelle 4-162: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 269

Tabelle 4-163: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 270

Tabelle 4-164: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 271

Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Hauptanalyse 272

Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Sensitivitätsanalyse 2 273

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 274

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region – Hauptanalyse 275

Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region – Sensitivitätsanalyse 2 276
Tabelle 4-170: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Krankheitsschub zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 278
Tabelle 4-171: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Krankheitsschub zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 279
Tabelle 4-172: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Krankheitsschub zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 280
Tabelle 4-173: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt IGA mod 2011 Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse .. 281
Tabelle 4-174: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt IGA mod 2011 Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 282
Tabelle 4-175: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt IGA mod 2011 Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 283
Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse 284
Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 286
Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 288
Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region - Hauptanalyse 290
Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region – Sensitivitätsanalyse 2 293
Tabelle 4-181: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 297
Tabelle 4-182: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 298
Tabelle 4-183: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 299
Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse 300

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1 301

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region - Hauptanalyse 302

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region – Sensitivitätsanalyse 2 303

Tabelle 4-188: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 305

Tabelle 4-189: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 305

Tabelle 4-190: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 306

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika - Hauptanalyse 307

Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 308

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 309

Tabelle 4-194: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 310

Tabelle 4-195: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 311

Tabelle 4-196: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 312

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT zu Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung - Hauptanalyse 313

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT zu Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 2 314

Tabelle 4-199: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 315

Tabelle 4-200: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 315

Tabelle 4-201: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 316

Tabelle 4-202: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse 317

Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 1 318

Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 2 319

Tabelle 4-205: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse 320

Tabelle 4-206: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 321

Tabelle 4-207: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 322

Tabelle 4-208: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse 324

Tabelle 4-209: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Sensitivitätsanalyse 1 325

Tabelle 4-210: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 2 326

Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1 328

Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Hauptanalyse 329

Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 331

Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 332

Tabelle 4-215: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 1 (Beweglichkeit/Mobilität) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 334

Tabelle 4-216: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 1 (Beweglichkeit/Mobilität) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 335

Tabelle 4-217: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 1 (Beweglichkeit/Mobilität) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 336

Tabelle 4-218: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 2 (Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 338

Tabelle 4-219: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 2 (Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 339

Tabelle 4-220: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 2 (Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 340

Tabelle 4-221: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -Hauptanalyse 341

Tabelle 4-222: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 342

Tabelle 4-223: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 343

Tabelle 4-224: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 345

Tabelle 4-225: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 346

Tabelle 4-226: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 347

Tabelle 4-227: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst, Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 348

Tabelle 4-228: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst, Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 349

Tabelle 4-229: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst, Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 350

Tabelle 4-230: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter - Hauptanalyse 352

Tabelle 4-231: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Sensitivitätsanalyse 2 354

Tabelle 4-232: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse 356

Tabelle 4-233: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 2 358

Tabelle 4-234: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse 360

Tabelle 4-235: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung - Hauptanalyse 362

Tabelle 4-236: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 1 364

Tabelle 4-237: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit)zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 2 366

Tabelle 4-238: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse 368

Tabelle 4-239: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 370

Tabelle 4-240: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 372

Tabelle 4-241: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse 374

Tabelle 4-242: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 376

Tabelle 4-243: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 378

Tabelle 4-244: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse 380

Tabelle 4-245: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 382

Tabelle 4-246: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 384

Tabelle 4-247: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 1 (Mobilität, Beweglichkeit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 386

Tabelle 4-248: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 1 (Mobilität, Beweglichkeit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 388

Tabelle 4-249: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika - Hauptanalyse 390

Tabelle 4-250: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 392

Tabelle 4-251: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 394

Tabelle 4-252: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 396

Tabelle 4-253: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 396

Tabelle 4-254: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 397

Tabelle 4-255: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Sensitivitätsanalyse 2 398
Tabelle 4-256: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 1 399
Tabelle 4-257: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse 400
Tabelle 4-258: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 401
Tabelle 4-259: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 402
Tabelle 4-260: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika - Hauptanalyse 403
Tabelle 4-261: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 404
Tabelle 4-262: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 405
Tabelle 4-263: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 406
Tabelle 4-264: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 406
Tabelle 4-265: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 407
Tabelle 4-266: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 408
Tabelle 4-267: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt DLQI-Score zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 410
Tabelle 4-268: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt DLQI-Score zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 410
Tabelle 4-269: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt DLQI-Score zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 411
Tabelle 4-270: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung - Hauptanalyse 412

Tabelle 4-271: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 1 413

Tabelle 4-272: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 2 414

Tabelle 4-273: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1..... 415

Tabelle 4-274: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse..... 416

Tabelle 4-275: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 417

Tabelle 4-276: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2 418

Tabelle 4-277: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) - Hauptanalyse..... 419

Tabelle 4-278: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) – Sensitivitätsanalyse 1 420

Tabelle 4-279: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) – Sensitivitätsanalyse 2 421

Tabelle 4-280: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 422

Tabelle 4-281: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 423

Tabelle 4-282: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 424

Tabelle 4-283: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1..... 425

Tabelle 4-284: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) - Hauptanalyse..... 426

Tabelle 4-285: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) – Sensitivitätsanalyse 1 427

Tabelle 4-286: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) – Sensitivitätsanalyse 2 428

Tabelle 4-287: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 430

Tabelle 4-288: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 430

Tabelle 4-289: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 431

Tabelle 4-290: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1 432

Tabelle 4-291: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 433

Tabelle 4-292: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 434

Tabelle 4-293: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 435

Tabelle 4-294: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 435

Tabelle 4-295: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter - Hauptanalyse 436

Tabelle 4-296: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Sensitivitätsanalyse 2 437

Tabelle 4-297: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 1 438

Tabelle 4-298: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 439

Tabelle 4-299: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse 440

Tabelle 4-300: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 441

Tabelle 4-301: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 442
Tabelle 4-302: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung - Hauptanalyse 443
Tabelle 4-303: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 1 444
Tabelle 4-304: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 2 445
Tabelle 4-305: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1 446
Tabelle 4-306: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1 447
Tabelle 4-307: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen - Hauptanalyse 454
Tabelle 4-308: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 458
Tabelle 4-309: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 461
Tabelle 4-310: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche 465
Tabelle 4-311: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 468
Tabelle 4-312: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche 472
Tabelle 4-313: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche 480
Tabelle 4-314: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche 484
Tabelle 4-315: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche 494
Tabelle 4-316: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 495
Tabelle 4-317: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 498
Tabelle 4-318: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - PASI 498
Tabelle 4-319: Operationalisierung von PASI 499
Tabelle 4-320: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT für indirekte Vergleiche 500

Tabelle 4-321: Ergebnisse für PASI 50 Response aus RCT für indirekte Vergleiche 501
Tabelle 4-322: Ergebnisse der Meta-Analyse für PASI 50 Response aus RCT für indirekte Vergleiche 503
Tabelle 4-323: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für PASI 50 Response 505
Tabelle 4-324: Ergebnisse für PASI 75 Response aus RCT für indirekte Vergleiche 506
Tabelle 4-325: Ergebnisse der Meta-Analyse für PASI 75 Response aus RCT für indirekte Vergleiche 508
Tabelle 4-326: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für PASI 75 Response 510
Tabelle 4-327: Ergebnisse für PASI 90 Response aus RCT für indirekte Vergleiche 511
Tabelle 4-328: Ergebnisse der Meta-Analyse für PASI 90 Response aus RCT für indirekte Vergleiche 513
Tabelle 4-329: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für PASI 90 Response 515
Tabelle 4-330: Ergebnisse für PASI 100 Response aus RCT für indirekte Vergleiche 516
Tabelle 4-331: Ergebnisse der Meta-Analyse für PASI 100 Response aus RCT für indirekte Vergleiche 518
Tabelle 4-332: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für PASI 100 Response 520
Tabelle 4-333: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 521
Tabelle 4-334: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – unerwünschte Ereignisse 521
Tabelle 4-335: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse 522
Tabelle 4-336: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche 523
Tabelle 4-337: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche 524
Tabelle 4-338: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche 526
Tabelle 4-339: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für unerwünschte Ereignisse 528
Tabelle 4-340: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche 529
Tabelle 4-341: Ergebnisse der Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche 531
Tabelle 4-342: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 533
Tabelle 4-343: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche 534
Tabelle 4-344: Ergebnisse der Meta-Analyse für Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche 536
Tabelle 4-345: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen 538

Tabelle 4-346: Ergebnisse für Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) aus RCT für indirekte Vergleiche 539
Tabelle 4-347: Ergebnisse der Meta-Analyse für Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) aus RCT für indirekte Vergleiche..... 541
Tabelle 4-348: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen)..... 543
Tabelle 4-349: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 545
Tabelle 4-350: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - EQ-5D..... 545
Tabelle 4-351: Operationalisierung von EQ-5D 546
Tabelle 4-352: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D in RCT für indirekte Vergleiche 547
Tabelle 4-353: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT für indirekte Vergleiche 548
Tabelle 4-354: Ergebnisse der Meta-Analyse für EQ-5D VAS aus RCT für indirekte Vergleiche 550
Tabelle 4-355: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für EQ-5D VAS 551
Tabelle 4-356: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 553
Tabelle 4-357: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - DLQI..... 553
Tabelle 4-358: Operationalisierung von DLQI 554
Tabelle 4-359: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT für indirekte Vergleiche 555
Tabelle 4-360: Ergebnisse für DLQI aus RCT für indirekte Vergleiche 556
Tabelle 4-361: Ergebnisse der Meta-Analyse für DLQI aus RCT für indirekte Vergleiche . 558
Tabelle 4-362: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für DLQI 559
Tabelle 4-363: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 562
Tabelle 4-364: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 562
Tabelle 4-365: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 563
Tabelle 4-366: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 565
Tabelle 4-367: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte; Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und zuvor mit keiner konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden 576
Tabelle 4-368: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte; Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin,

Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden 579
Tabelle 4-369: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 580
Tabelle 4-370 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CAIN457A2317 652
Tabelle 4-371 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CAIN457A2223 664
Tabelle 4-372 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CAIN457A2302 671
Tabelle 4-373 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CAIN457A2303 682
Tabelle 4-374 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CAIN457A2308 696
Tabelle 4-375 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CAIN457A2309 708
Tabelle 4-376 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie M04-716 718
Tabelle 4-377 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CAIN457A2317 723
Tabelle 4-378 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CAIN457A2223 736
Tabelle 4-379 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CAIN457A2302 743
Tabelle 4-380 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CAIN457A2303 751
Tabelle 4-381 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CAIN457A2309 767
Tabelle 4-382 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M04-716 775

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Subpopulation A..... 101

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Subpopulation B..... 102

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Erreichen von einer PASI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse..... 127

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Erreichen von einer PASI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 129

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Erreichen von einer PASI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 131

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Erreichen von einer PASI 90 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse..... 135

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Erreichen von einer PASI 90 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 137

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Erreichen von einer PASI 90 Reponse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2..... 139

Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche 463

Abbildung 4-11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche 464

Abbildung 4-12: Netzwerkstruktur für indirekte Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber Methotrexat über den Brückenkomparator Placebo – Woche 12 bzw. Woche 16..... 497

Abbildung 4-13: Patientenfluss-Diagramm Studie CAIN457A2317..... 663

Abbildung 4-14: Patientenfluss-Diagramm Studie CAIN457A2223..... 670

Abbildung 4-15: Patientenfluss-Diagramm Studie CAIN457A2302..... 681

Abbildung 4-16: Patientenfluss-Diagramm Studie CAIN457A2303..... 695

Abbildung 4-17: Patientenfluss-Diagramm Studie CAIN457A2308..... 707

Abbildung 4-18: Patientenfluss-Diagramm Studie CAIN457A2309..... 717

Abbildung 4-19: Patientenfluss-Diagramm Studie M04-716. 722

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCOVA	Analysis of Covariance
BSA	Body Surface Area
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMH	Common Toxicity Grade Criteria
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTC	Common Terminology Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D	EuroQOL 5 Dimension
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-disability index
HGB	Hämoglobin
HIV	Human Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IGA mod	Investigator’s Global Assessment modified 2011
IL	Interleukin
Inj.	Injektion
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology

Abkürzung	**Bedeutung**
ITT	Intention to treat
i. v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
K-M	Kaplan-Meier
l	Liter
LOCF	Last observation carried forward
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Miligramm
MI	Multiple Imputation
MID	Minimal Important Difference
mol	Mol
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n oder N	Anzahl
NB-UVB	Narrowband UVB
N.E.	not estimatable
NRS	Numeris Rating Scale
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PD	Pharmakodynamisch
PGIC	Patient Global Impression of Change
PK	Pharmakokinetisch
PPS	Per Protocol-Set
PsA	Psoriasis-Arthritis
PSO	Psoriasis
PUVA	Psoralen + UVA
QFT	Quoted for Truth

Abkürzung	Bedeutung
Q4W	alle vier Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
s. c.	subkutan
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System-Organ-Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TNF	Tumornekrose-Faktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
UVA	Ultraviolett A
UVB	Ultraviolett B
VAS	Visual Analog Scale
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
W	Woche
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire
z.B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Cosentyx®, Secukinumab, AIN und AIN457 synonym verwendet.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Secukinumab (Cosentyx®) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bewertet.

Die Zielpopulation wurde vom G-BA in zwei Subpopulationen unterteilt, die im Folgenden als Subpopulation A und B bezeichnet werden (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Für Patienten ohne bisherige konventionelle systemische Therapie (Subpopulation A) hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) bestimmt.

Für die Subpopulation A ist derzeit keine direkte Evidenz zum Vergleich von Secukinumab mit den vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien verfügbar. Daher erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens für die Subpopulation A auf Basis von Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit sowie Lebensqualität auf Grundlage eines indirekten Vergleichs zwischen Secukinumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat. Ergebnisse aus einer orientierenden Literaturrecherche ergaben, dass für Methotrexat die bestmögliche Evidenz zur Durchführung eines indirekten Vergleichs vorlag. Daher wurde diese Vergleichstherapie gewählt.

Um schnellstmöglich auch direkt vergleichende Evidenz für Subpopulation A zu generieren, hat Novartis zudem eine direkte Vergleichsstudie (CAIN457ADE06) zwischen Secukinumab und Fumarsäureester (Fumaderm®) gestartet.

Für Patienten, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (Subpopulation B), wurden vom G-BA Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapien benannt.

Die Bewertung des Zusatznutzens für die Subpopulation B erfolgt auf Basis von Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit sowie Lebensqualität. Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ustekinumab auf der Grundlage von Evidenz einer verblindeten randomisierten kontrollierten klinischen Studie.

In diesem Dossier werden für Subpopulation B Daten zu Woche-24-Ergebnissen der randomisierten klinischen Studie (CAIN457A2317) dargestellt. Da es sich um eine noch laufende Studie handelt, sind Daten für einen späteren Zeitpunkt zurzeit noch nicht verfügbar.

Datenquellen

Es wurden verschiedene Datenquellen zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren interne Informationssysteme und Datenbanken. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und den Cochrane-Datenbanken durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO), EU Clinical Trials Register und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ergänzt wurde.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung von direkter Evidenz

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

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für die zu bewertende Population – Subpopulation A

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die nicht für eine systemische Therapie in Frage kommen oder bisher bereits eine systemische Therapie erhalten haben Kinder
Intervention	Secukinumab	Keine Intervention mit Secukinumab
Vergleichstherapie	Patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)	Kein Vergleich gegen die genannte zweckmäßige Vergleichstherapie
Endpunkte	Zu Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Keine der genannten Endpunkte
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen
Studientyp	RCT	Keine RCT (Tierstudien; PK-Studien; PD-Studien; Bioäquivalenz-Studien; nicht-interventionelle Studien)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (eine der Folgenden: systematische Reviews und Metaanalysen in den letzten 5 Jahren, Vollpublikation, Ergebnisse aus einem Studien-bericht oder Studienregister)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse (alle Anderen als unter den Einschlusskriterien genannten)

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für die zu bewertende Population – Subpopulation B

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen und bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden	Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die nicht für eine systemische Therapie in Frage kommen oder bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA angesprochen haben, nicht kontraindiziert sind oder vertragen werden. Kinder
Intervention	Secukinumab	Keine Intervention mit Secukinumab
Vergleichstherapie	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab	Keine der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien
Endpunkte	Zu Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Keine der genannten Endpunkte
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen
Studientyp	RCT	Keine RCT (Tierstudien; PK-Studien; PD-Studien; Bioäquivalenz-Studien; nicht-interventionelle Studien)
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (eine der Folgenden: systematische Reviews und Metaanalysen in den letzten 5 Jahren, Vollpublikationen, Ergebnisbericht aus einem Studien-bericht oder Studienregister)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse (alle Anderen als unter den Einschlusskriterien genannten)

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung von indirekter Evidenz

Da für Subpopulation A keine Studien zur direkten Evidenz vorliegen, wurde zudem nach Studien gesucht, die zur Durchführung eines indirekten Vergleichs (indirekte Evidenz) geeignet waren. Studien wurden nach folgenden Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-3: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für Subpopulation A – Eigenstudien

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die nicht für eine systemische Therapie in Frage kommen oder bisher bereits eine systemische Therapie erhalten haben[a] Kinder
Intervention	Secukinumab	Keine Intervention mit Secukinumab
Vergleichstherapie[b]	Placebo, Etanercept oder Ustekinumab	Keine der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien
Endpunkte	Zu Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Keine der genannten Endpunkte
Studiendauer[c]	Mindestens 12 Wochen	Weniger als 12 Wochen
Studientyp	RCT	Keine RCT (Tierstudien; PK-Studien; PD-Studien; Bioäquivalenz-Studien; nicht-interventionelle Studien)
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (eine der Folgenden: systematische Reviews und Metaanalysen in den letzten 5 Jahren, Vollpublikationen, Ergebnisbericht aus einem Studien-bericht oder Studienregister)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse (alle Anderen als unter den Einschlusskriterien genannten)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien

a: Aufgrund fehlender Datenverfügbarkeit wurde der indirekte Vergleich über die Gesamtpopulation der verfügbaren Secukinumab-Studien durchgeführt. Daher kann nicht sichergestellt werden, dass ausschließlich Patienten ohne vorherige konventionelle systemische Therapie im indirekten Vergleich berücksichtigt wurden. Ein indirekter Vergleich mit der vom G-BA definierten Population wird als Sensitivitätsanalyse nachberechnet und zum Stellungnahmeverfahren nachgereicht, da entsprechende Analysen aus den Novartis-Studien zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlagen.

b: Es wurden nur Secukinumab-Studien mit den Vergleichstherapien Placebo, Etanercept oder Ustekinumab durchgeführt. Daher konnten nur diese Vergleichstherapien als Brückenkomparator zur Durchführung eines indirekten Vergleichs mit Methotrexat gewählt werden (siehe Studien des pharmazeutischen Unternehmers in Tabelle 4-10 und Ablage aller Studienberichte bzw. –protokolle für Zulassungsstudien oder Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war, in Modul 5).

c: Die Studiendauer beträgt mindestens 12 Wochen, da die Placebo-kontrollierte Phase der jeweiligen Secukinumab-Studien aus ethischen Gründen nur 12 Wochen lief.

Tabelle 4-4: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für Subpopulation A – Fremdstudien

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die nicht für eine systemische Therapie in Frage kommen oder bisher bereits eine systemische Therapie erhalten haben[a] Kinder
Intervention[b]	Methotrexat	Keine Intervention mit Methotrexat
Vergleichstherapie[c]	Placebo, Etanercept oder Ustekinumab	Keine der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien
Endpunkte	Zu Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Keine der genannten Endpunkte
Studiendauer[d]	Mindestens 12 Wochen	Weniger als 12 Wochen
Studientyp	RCT	Keine RCT (Tierstudien; PK-Studien; PD-Studien; Bioäquivalenz-Studien; nicht-interventionelle Studien)
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (eine der Folgenden: systematische Reviews und Metaanalysen in den letzten 5 Jahren, Vollpublikationen, Ergebnisbericht aus einem Studienbericht oder Studienregister)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse (alle Anderen als unter den Einschlusskriterien genannten)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien

a: Aufgrund fehlender Datenverfügbarkeit wurde der indirekte Vergleich über die Gesamtpopulation der verfügbaren Secukinumab-Studien durchgeführt. Daher kann nicht sichergestellt werden, dass ausschließlich Patienten ohne vorherige konventionelle systemische Therapie im indirekten Vergleich berücksichtigt wurden. Ein indirekter Vergleich mit der vom G-BA definierten Population wird als Sensitivitätsanalyse nachberechnet und zum Stellungnahmeverfahren nachgereicht, da entsprechende Analysen aus den Novartis-Studien zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlagen.

b: Es wurde nach Studien mit Methotrexat als Intervention gesucht, da zwischen Secukinumab und Methotrexat ein indirekter Vergleich durchgeführt werden sollte. Die Vergleichstherapie von Secukinumab bzw. Methotrexat wurde dabei als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich gewählt. Nach einer orientierenden Literaturrecherche lag für Methotrexat die bestmögliche Evidenz zur Durchführung eines indirekten Vergleichs vor.

c: Es wurden nur Secukinumab-Studien mit den Vergleichstherapien Placebo, Etanercept oder Ustekinumab durchgeführt. Daher konnten nur diese Vergleichstherapien als Brückenkomparator zur Durchführung eines indirekten Vergleichs mit Methotrexat gewählt werden (siehe Studien des pharmazeutischen Unternehmers in Tabelle 4-10 und Ablage aller Studienberichte bzw. –protokolle für Zulassungsstudien oder Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war, in Modul 5).

d: Die Studiendauer beträgt mindestens 12 Wochen, da die Placebo-kontrollierte Phase der jeweiligen Secukinumab-Studien aus ethischen Gründen nur 12 Wochen lief.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht. Im nachfolgenden Schritt wurde das Verzerrungspotenzial und damit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt.

Die eingeschlossenen RCTs wurden anhand des CONSORT-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben (Anhang 4-E). Die Bewertungsgrundlage bildeten der Studienbericht, das Studienprotokoll und der statistische Analyseplan der Eigenstudien (1-9) sowie Publikationen der Fremdstudien (10, 11).

Informationssynthese und Analyse

Subpopulation A

Für die Subpopulation A konnte keine RCT gegen eine der genannten Vergleichstherapien eingeschlossen werden. Daher ist keine direkte Evidenz zum Vergleich von Secukinumab mit den vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien verfügbar. Um trotz derzeit fehlender direkter Evidenz einen Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat in der Subpopulation A ziehen zu können, wurde ein indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Placebo erstellt, in welchem die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten aus randomisierten kontrollierten Studien von Secukinumab bzw. Methotrexat miteinander verglichen wurden. Dazu wurden fünf Placebo-kontrollierte Secukinumab-Studien und eine Placebo-kontrollierte Methotrexat-Studie in einer Literaturrecherche identifiziert. Die Secukinumab-Studien wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst und Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit und gesundheitsbezogener Lebensqualität mit der Methotrexat-Studie (M04-716) gegenübergestellt.

Um schnellstmöglich auch direkt vergleichende Evidenz für Subpopulation A zu generieren, hat Novartis zudem eine direkte Vergleichsstudie (CAIN457ADE06) zwischen Secukinumab und Fumarsäureester (Fumaderm®) gestartet.

Subpopulation B

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für die Subpopulation B wurde eine RCT gegen Ustekinumab eingeschlossen, in welchem patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit und gesundheitsbezogener Lebensqualität erhoben wurden. Die Studiendauer der laufenden Studie beträgt 104 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war die PASI 90 Response zu Woche 16. Ergänzend wurden für die patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen u. a. nach Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere dargestellt. Im Dossier wurden Ergebnisse zu den Endpunkten PASI, IGA mod 2011, unerwünschte Ereignisse und Psoriasis-Tagebuch zu Woche 24 dargestellt. Des weiteren wurden Ergebnisse zu den Endpunkten EQ-5D und DLQI zu Woche 16 dargestellt, da diese Endpunkte nicht zu Woche 24 erhoben wurden.

Die Aussagekraft der eingeschlossenen RCT ist hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Subpopulation A

Aufgrund der hohen Wirksamkeit und des guten Sicherheitsprofils, über das Secukinumab verfügt, kam es während des zentralen Zulassungsverfahrens zu einer Erweiterung des Anwendungsgebiets. Somit kann Secukinumab, im Gegensatz zu anderen derzeitig in Deutschland zugelassenen Biologika, bereits für Patienten verordnet werden, die noch nicht mit konventionellen systemischen Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA vortherapiert wurden. Da die Labelerweiterung zu einem Anwendungsgebiet bei Patienten ohne bisherige konventionelle systemische Therapie zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung nicht abzusehen war, gibt es für die Subpopulation A momentan keine direkte Evidenz zum Vergleich von Secukinumab mit einer der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Secukinumab für die Subpopulation A wurde in einem indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat dargestellt. Grundlage für die Bewertung ist die Meta-Analyse der Secukinumab-Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 und der indirekte Vergleich zwischen diesen Secukinumab-Studien und der Methotrexat-Studie M04-716.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Secukinumab wurde gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets und der vom G-BA festgelegten Definition für die Subpopulation A für folgende Population durchgeführt:

- Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und zuvor mit keiner konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden.

Aufgrund fehlender Datenverfügbarkeit wurde der indirekte Vergleich über die Gesamtpopulation der verfügbaren Secukinumab-Studien durchgeführt. Daher kann nicht sichergestellt werden, dass ausschließlich Patienten ohne vorherige konventionelle systemische Therapie im indirekten Vergleich berücksichtigt wurden. Ein indirekter Vergleich mit der vom G-BA definierten Population wird als Sensitivitätsanalyse nachberechnet und zum Stellungnahmeverfahren nachgereicht, da entsprechende Analysen aus den Novartis-Studien zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlagen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Subpopulation A dargestellt:

Zum Endpunkt **Todesfälle** konnte kein indirekter Vergleich berechnet werden, da in den Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2309 und M04-716 keine Todesfälle auftraten. In der Studie CAIN457A2303 kam es zu einem Todesfall während der Screening-Phase vor der ersten Studienmedikation und vor Zuteilung in die Behandlungsgruppen. In der Studie CAIN457A2308 kam es zu zwei Todesfällen. Diese traten allerdings nach dem hier relevanten Erhebungszeitpunkt (12 Wochen) auf und finden daher im indirekten Vergleich keine Berücksichtigung. Demzufolge wurde die Anzahl der Todesfälle auch nicht in der Meta-Analyse berechnet.

Anhand des **PASI** (Index zur Ermittlung des Schweregrades von Psoriasis-Erkrankungen) wurde die Verbesserung schwerwiegender Psoriasis-Symptome erhoben. Zum Endpunkt PASI-Score gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716, die für die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat herangezogen wurde, lediglich Angaben für den Zeitpunkt 16 Wochen. Rohdaten dieser Studie stehen nicht zur Verfügung. Da der PASI-Score in den Studien für Secukinumab und Placebo für den Zeitpunkt 12 Wochen aber nicht für den Zeitpunkt 16 Wochen erhoben wurde und eine Vergleichbarkeit der Daten somit nicht mehr gegeben ist, konnte in diesem Fall kein indirekter Vergleich berechnet werden.

Die dargestellten PASI Responseraten 50 %, 75 %, 90 % oder 100 % beziehen sich auf erhobene und publizierte Daten für den Zeitpunkt 12 Wochen und veranschaulichen dabei die prozentuale Verbesserung der Symptome gegenüber Therapiebeginn. Patienten erreichten unter Secukinumab zu Woche 12 statistisch signifikant häufiger eine PASI 50, 75, 90 und 100 Response als Patienten unter Placebo. Laut Leitlinie gilt eine PASI 75 Response als aktuelles Therapieziel, welches somit unter Secukinumab signifikant häufiger erreicht wurde. Eine PASI 90 Response wurde dabei mit fast vollständiger Symptomfreiheit der Haut assoziiert, während ein Patient mit einer PASI 100 Response als symptomfrei galt. Die Einzelstudienergebnisse sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt PASI 50, 75, 90 und 100 Response sind konsistent. Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse konnte bezüglich des Anteils der PASI 50, 75 und 90 Responder eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden. Eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere konnte demnach nicht nur gegenüber Placebo, sondern über indirekte Evidenz, auch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat gezeigt werden. Für die PASI 100 Response zeigte sich ein Vorteil für Secukinumab, wobei eine signifikante Überlegenheit für das Relative Risiko nicht gezeigt werden konnte.

- Secukinumab vs. Placebo (Meta-Analyse): Anteil PASI 50 Responder zu Woche 12:
  RR = 8,57 [5,60; 13,11]
- Methotrexat vs. Placebo (Studie M04-716): Anteil PASI 50 Responder zu Woche 12:
  RR = 2,06 [1,28; 3,34]
- **Secukinumab vs. Methotrexat (Indirekter Vergleich):** Anteil PASI 50 Responder zu Woche 12:
  RR = 4,16 [2,19; 7,90]

- Secukinumab vs. Placebo (Meta-Analyse): Anteil PASI 75 Responder zu Woche 12:
  RR = 17,36 [12,21; 24,68]
- Methotrexat vs. Placebo (Studie M04-716): Anteil PASI 75 Responder zu Woche 12:
  RR = 1,63 [0,79; 3,33]
- **Secukinumab vs. Methotrexat (Indirekter Vergleich):** Anteil PASI 75 Responder zu Woche 12:
  RR = 10,65 [4,78; 23,72]
- Secukinumab vs. Placebo (Meta-Analyse): Anteil PASI 90 Responder zu Woche 12:
  RR = 38,08 [20,21; 71,77]
- Methotrexat vs. Placebo (Studie M04-716): Anteil PASI 90 Responder zu Woche 12:
  RR = 1,2 [0,4; 3,66]
- **Secukinumab vs. Methotrexat (Indirekter Vergleich):** Anteil PASI 90 Responder zu Woche 12:
  RR = 31,73 [8,86; 113,61]
- Secukinumab vs. Placebo (Meta-Analyse): Anteil PASI 100 Responder zu Woche 12
  OR = 51,32 [18,64; 141,33]
  RR = 33,46 [12,50; 89,56]
  RD = 0,29 [0,23; 0,34]
- Methotrexat vs. Placebo (Studie M04-716): Anteil PASI 100 Responder zu Woche 12:
  OR = 1,47 [0,06; 36,58]
  RR = 1,46 [0,06; 35,24]
  RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
- **Secukinumab vs. Methotrexat (Indirekter Vergleich):** Anteil PASI 100 Responder zu Woche 12 (statistisch signifikant bezogen auf das OR und die RD):
  OR = 34,91 [1,21; 1.007,73]
  RR = 22,92 [0,82; 644,39]
  RD = 0,28 [0,22; 0,34]

Diese für Secukinumab positiven Ergebnisse sind unter dem Aspekt der hohen Placebo-Responseraten in der Studie M04-716 kritisch zu betrachten. Für die PASI 50-/PASI 75 und PASI 90 Response lagen diese bei 26,4 %, 15,1 % und 7,5 %. Lediglich für die PASI 100 Response, für die Secukinumab zwar vorteilhaft war, aber keine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Methotrexat gezeigt werden konnte, wird eine nachvollziehbare Placebo-Responserate von 0,0 % berichtet.

Saurat *et al.* diskutieren mehrere mögliche Faktoren, die für diese hohen Placebo-Responseraten ursächlich sein könnten. Als ein möglicher Faktor wird die Herkunft der Studienpopulation angeführt. Die Studienpopulation der Studie M04-716 war vornehmlich europäischer Herkunft. Eine andere Studie, die argumentativ herangezogen wird, zeigte bei hauptsächlich europäischer Studienpopulation bezüglich der PASI 75 Response vergleichbar hohe Placebo-Responseraten von 13 %. Ein weiterer möglicher Faktor kann die für alle Studienteilnehmer verpflichtende Folsäuresupplementierung sein. Für Patienten mit Psoriasis wurde ein mit dem Schweregrad der Erkrankung einhergehender Folsäuremangel beschrieben. Dem entgegen spricht, dass Studienteilnehmer aller Behandlungsgruppen diesem Effekt gleichermaßen ausgesetzt waren. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mussten behandlungsnaiv bezogen auf Methotrexat sein. Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Krankheitssymptomatik für Patienten ohne Methotrexat-Vorbehandlung ist laut Saurat *et al*. höher. Auch dieser Aspekt hätte einen systematischen Einfluss auf die Patienten aller Behandlungsgruppen und kann die ungewöhnlich hohen Placebo-Responseraten nicht abschließend erklären (11).

Ein weiterer Aspekt, der die Aussagekraft der PASI 90 und 100 Response beeinflusst, sind die kleinen Fallzahlen in den Placebo-Gruppen.

Der indirekte Vergleich zeigt trotz der zu berücksichtigenden Aspekte eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Ustekinumab in den PASI-Morbiditäts-Endpunkten.

Für die Endpunkte der Nutzendimension **Sicherheit** standen in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Informationen für den Zeitpunkt 16 Wochen zur Verfügung. In den Secukinumab-Studien wurden Endpunkte zur Nutzendimension Sicherheit nach 12 Wochen erhoben. Dennoch wurde diesbezüglich eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Secukinumab-Studien, die in den indirekten Vergleich eingegangen ist, berechnet. Im *Clinical Overview* des CTD von Secukinumab (12) finden sich Hinweise, dass ein potentieller Unterschied zwischen 12 und 16 Wochen bezüglich der Nutzendimension Sicherheit nicht eklatant ist und daher ein Vergleich legitim ist. In den im *Clinical Overview* des CTD dargestellten Secukinumab-Studien unterschied sich die Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der gesamten Behandlungsphase von 52 Wochen nicht von der Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der Induktionsphase (12). Desweiteren waren in der Behandlungsphase von 52 Wochen nicht mehr SOCs involviert als in der Behandlungsphase von 12 Wochen. Dennoch ist dieser Vergleich eventuell zu Ungunsten von Methotrexat verzerrt, was bei der späterern Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

Secukinumab verfügt über ein günstiges **Sicherheitsprofil** und erwies sich als gut verträglich. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen unterschied sich unter Secukinumab und unter Methotrexat nicht signifikant voneinander. Lediglich bezüglich der Inzidenz der Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied bezogen auf das RR, jedoch nicht bezogen auf das OR und die RD, zugunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden.

- Secukinumab vs. Placebo (Meta-Analyse): Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen), Woche 12 RR = 1,50 [1,23; 1,81]
- Methotrexat vs. Placebo (Studie M04-716): Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen), Woche 16: RR = 0,96 [0,66; 1,41]
- **Secukinumab vs. Methotrexat (Indirekter Vergleich):** Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen), Woche 12 versus Woche 16: RR = 1,56 [1,02; 2,39]

Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist unter dem Aspekt des Vergleiches der Ergebnisse zum Erhebungszeitpunkt 12 Wochen (Secukinumab versus Placebo) und zum Erhebungszeitpunkt 16 Wochen (Methotrexat versus Placbo), kleiner Fallzahlen (bezüglich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse) sowie der ungewöhnlich hohen Inzidenz des Endpunkts Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) in der Studie M40-716 kritisch zu betrachten.

Zur Einschätzung der Lebensqualität der Patienten konnte im indirekten Vergleich die **EQ-5D VAS**, jedoch nicht die Einzeldomänen der EQ-5D Utility Items berücksichtigt werden. Zur Fremdstudie M04-716 (Methotrexat versus Placebo) wurden lediglich Angaben für die EQ-5D VAS publiziert. Rohdaten dieser Studie stehen nicht zur Verfügung. Des Weiteren wurde der Endpunkt EQ-5D in der Studie CAIN457A2223 nicht erhoben. In die Meta-Analyse gingen demnach nur die Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 ein. Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 eine statistisch signifikante Verbesserung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Placebo beobachtet werden. Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in der Meta-Analyse eine signifikante Zunahme der EQ-5D VAS, entsprechend einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, gezeigt werden. Die Einzelstudienergebnisse sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt EQ-5D VAS sind somit konsistent. Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse konnte bezüglich der EQ-5D VAS eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden. Eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität konnte demnach nicht nur gegenüber Placebo, sondern über indirekte Evidenz auch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat gezeigt werden. Auch dieses Ergebnis ist unter dem Aspekt der bereits erwähnten ungewöhnlich

hohen beobachteten Wirksamkeit in dem Placebo-Arm der Studie M40-716 mit Vorsicht zu betrachten.

- Secukinumab vs. Placebo (Meta-Analyse): Veränderung des EQ-5D VAS zu Woche 12:
  Differenz = 16,97 [13,92; 20,02]
- Methotrexat vs. Placebo (Studie M04-716): Veränderung des EQ-5D VAS zu Woche 12:
  Differenz = 4,30 [-4,52; 13,12]
- **Secukinumab vs. Methotrexat (Indirekter Vergleich):** Veränderung des EQ-5D VAS zu Woche 12:
  Differenz = 12,67 [3,34; 22,00]

Zum Endpunkt **DLQI** (Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen) gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Angaben zur Änderung des DLQI. Rohdaten dieser Studie stehen nicht zur Verfügung. Responderanalysen konnten im indirekten Vergleich daher nicht berechnet werden und wurden somit auch nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt. Der DLQI wurde unter Secukinumab statistisch signifikant stärker verringert als unter Placebo, was einer stärkeren Verbesserung der Lebensqualität durch Secukinumab entspricht. Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in der Meta-Analyse eine statistisch signifikante Abnahme des DLQI gezeigt werden. Die Einzelstudienergebnisse sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt DLQI sind somit konsistent. Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse konnte bezüglich des DLQI eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden. Eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität konnte demnach nicht nur gegenüber Placebo, sondern über indirekte Evidenz auch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat gezeigt werden.

- Secukinumab vs. Placebo (Meta-Analyse): Mittlere Veränderung des DLQI zu Woche 12:
  Differenz = -9,78 [-11,02; -8,53]
- Methotrexat vs. Placebo (Studie M04-716): Mittlere Veränderung des DLQI zu Woche 12:
  Differenz = -1,50 [-3,58; 0,58]
- **Secukinumab vs. Methotrexat (Indirekter Vergleich):** Mittlere Veränderung des DLQI zu Woche 12:
  Differenz = -8,28 [-10,70; -5,86]

Subpopulation B

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Secukinumab für die Subpopulation B wurde im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab dargestellt. Die Grundlage für die Bewertung ist die Studie CAIN457A2317.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Secukinumab wurde gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets und der vom G-BA festgelegten Definition für die Subpopulation B für folgende Population durchgeführt (13):

- Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

Gemäß der Leitlinie und der Fachinformationen sind Ustekinumab und die anderen bisher zugelassenen Biologika außer Secukinumab bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angezeigt, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (14-18). Es gibt weder in den Fachinformationen noch in der Leitlinie eine Einschränkung bezüglich einer Mindestanzahl der anderen systemischen Therapien, auf die die Patienten nicht angesprochen haben, die kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (14-18). Daher wurde in Abstimmung mit dem G-BA die Hauptanalyse durchgeführt, die die Definition der Subpopulation B sowie dem Anwendungsgebiet von Ustekinumab und dessen Einordnung in der Leitlinie widerspiegelt (13, 14). Die Population der Hauptanalyse wird somit wie folgt definiert:

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens **eine** andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Es wurden außerdem zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Auf Wunsch des G-BA im Beratungsgespräch vom 29.01.2015 wurde die Sensitivitätsanalyse 1 durchgeführt, um zu untersuchen, ob das Vorliegen von mindestens zwei anderen systemischen Therapien, die nicht angesprochen haben, kontraindiziert waren oder nicht vertragen wurden, einen Einfluss auf den Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte hat (13). Dies wurde folgendermaßen operationalisiert:

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens **zwei** andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Entsprechend wurde außerdem die Sensitivitätsanalyse 2 durchgeführt. Diese entspricht weitgehend der Hauptanalyse. Ausgenommen sind jedoch Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden bzw. bei denen eine Kontraindikation gegen Fumarsäureester vorliegt (13). Ziel war es, den Einfluss einer ausschließlichen Fumarsäureester-Vorbehandlung oder -Kontraindikation auf den Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu untersuchen. Dies wurde folgendermaßen operationalisiert:

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens **eine** andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die **einzige Therapie** war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für die Subpopulation B dargestellt:

In **keinem** der Behandlungsarme traten **Todesfälle** auf.

Anhand des **PASI** (Index zur Ermittlung des Schweregrades von Psoriasis-Erkrankungen) wurde die Verbesserung schwerwiegender Psoriasis-Symptome erhoben. Der PASI-Score war mit Secukinumab schon bis Woche 24 signifikant stärker reduziert als unter Ustekinumab. Die dargestellten Responseraten 75 %, 90 % oder 100 % veranschaulichen die prozentuale Verbesserung der Symptome gegenüber Therapiebeginn. Patienten erreichten unter Secukinumab zu Woche 24 statistisch signifikant häufiger eine PASI 75 Response und PASI 90 Response als Patienten unter Ustekinumab. Des Weiteren wurde unter Secukinumab häufiger eine PASI 100 Response erreicht, welche bezogen auf das Odds Ratio und die Risikodifferenz, jedoch nicht für das Relative Risiko, statistisch signifikant war. Laut Leitlinie gilt eine PASI 75 Response als aktuelles Therapieziel, welches somit unter Secukinumab signifikant häufiger erreicht wurde. Eine PASI 90 Response wurde dabei mit fast vollständiger Symptomfreiheit der Haut assoziiert, während ein Patient mit einer PASI 100 Response als symptomfrei galt. Sowohl die PASI 75 als auch die PASI 90 Response wurden im Verlauf der Studie unter Secukinumab signifikant früher erreicht als unter Ustekinumab. Der Unterschied zeigte sich bereits nach der ersten Woche für die PASI 75 Response und nach zehn Tagen für die PASI 90 Response. Die Krankheitssymptomatik und –schwere verbesserte sich unter Secukinumab somit signifikant häufiger und signifikant früher als unter Ustekinumab.

- Mittlere Veränderung des PASI-Score zu Woche 24:
  -20,72 vs. -19,59; Differenz = -1,14 (95 %-KI: [-2,01; -0,27]; p = 0,011)
- Anteil PASI 75 Responder zu Woche 24:
  90,18 % vs. 81,76 %; RR = 1,10 (95 %-KI: [1,01; 1,21]; p = 0,035)
- K-M Schätzer für den Anteil an PASI 75 Respondern zu Woche 24:
  95,32 % vs. 93,34 %; HR = 1,40 (95 %-KI: [1,11; 1,76]; p = 0,005

- Anteil PASI 90 Responder zu Woche 24:
  77,30 % vs. 64,19 %; RR = 1,20 (95 %-KI: [1,04; 1,39]; p = 0,013)
- K-M Schätzer für den Anteil an PASI 90 Respondern zu Woche 24:
  84,17 % vs. 75,66 %; HR = 1,54 (95 %-KI: [1,20; 1,98]; p = 0,001)
- Anteil PASI 100 Responder zu Woche 24:
  44,79 % vs. 33,78%; OR = 1,66 (95 %-KI: [1,04; 2,66]; p = 0,034)

  44,79 % vs. 33,78%; RR = 1,33 (95 %-KI: [1,00;1,76]; p = 0,051)

  44,79 % vs. 33,78%; RD = 0,11 (95 %-KI: [0,00; 0,22]; p = 0,046)
- Der Anteil Patienten mit Krankheitsschub, definiert als mindestens 50 %-ige Verschlechterung des besten zuvor gemessenen PASI-Scores, zeigte in beiden Behandlungsarmen vergleichbare Ergebnisse.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 zeigen vergleichbare Ergebnisse, sind jedoch aufgrund der kleinen Populationsgröße teilweise nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 sind bezogen auf die statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab identisch mit den Ergebnissen der Hauptanalyse. Die Ergebnisse beider Sensitivitätsanalysen unterstützen somit die Aussagen, die zur Hauptanalyse gemacht wurden.

Als zusätzlicher Morbiditätsparameter wurde der IGA mod 2011 dargestellt. Mittels **IGA mod 2011-Score** bewertete der Arzt die Anzeichen und Symptome der Erkrankung bezüglich Rötung, Dicke und Schuppung. Die dargestellte IGA mod 2011 0 oder 1 Responderrate zeigte dabei den Anteil der Patienten mit einem IGA mod 2011-Score von 0 oder 1 und einer Verbesserung von mindestens zwei Punkten auf der IGA mod 2011-Skala bis zum Auswertungszeitpunkt. Dabei entspricht ein IGA mod 2011-Score von null einer symptomfreien Haut ohne Anzeichen einer Psoriasis. Post-inflammatorische Hyperpigmentierung darf dabei vorhanden sein. Ein IGA mod 2011-Score von eins steht für eine normale bis rosa Färbung der betroffenen Hautstellen ohne Verdickung und ohne oder nur minimale fokale Schuppung und wird auch als „beinahe symptomfrei“ bezeichnet.

Die mittlere Veränderung des IGA mod 2011-Scores war in beiden Therapiearmen vergleichbar.

Der Anteil der IGA mod 2011 0 oder 1 Responder war unter Secukinumab höher als unter Ustekinumab, was einem besseren Gesundheitszustand der Patienten unter Secukinumab entsprach. Die Ergebnisse waren aber nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 und 2 weisen in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse der Hauptanalyse und sind ebenfalls statistisch nicht signifikant. Sie unterstützen daher die Aussage der Hauptanalyse.

Secukinumab verfügt über ein günstiges **Sicherheitsprofil** und erweist sich als gut verträglich. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie der Gesamtheit aller aufgetretener unerwünschten Ereignisse unterschieden sich unter Secukinumab und unter Ustekinumab nicht signifikant voneinander.

Auch in der Sensitivitätsanalyse 1 und 2 unterschieden sich die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen in den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant voneinander, sodass sich das günstige Sicherheitsprofil von Secukinumab auch durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen lässt.

Zur Nutzendimension Lebensqualität werden die Endpunkte EQ-5D, DLQI und Psoriasis-Tagebuch dargestellt. Da der EQ-5D und der DLQI nicht zu Woche 24 erhoben wurden, werden im Dossier Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Einschätzung der Lebensqualität der Patienten in Bezug auf alle **EQ-5D Utility Items** (Beweglichkeit, Mobilität; Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen; alltägliche Tätigkeiten; Schmerzen, körperliche Beschwerden; Angst, Niedergeschlagenheit) war zwischen den mit Secukinumab behandelten und den mit Ustekinumab behandelten Patienten vergleichbar. Für Frage 3 (alltägliche Tätigkeiten) zeigt Secukinumab bezogen auf das Relative Risiko und die Risikodifferenz eine Überlegenheit beim Anteil der Patienten mit Verbesserung.

EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten), Anteil der Patienten mit Verbesserung zu Woche 16:

50,97 % vs. 37,86 %; RR = 1,35 (95 %-KI: [1,04; 1,75]; p = 0,026)

Die Ergebnisse des **EQ-5D Index** und der **EQ-5D VAS** unterschieden sich zwischen den beiden Therapiegruppen nicht signifikant.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 zeigen für Item 1, 2, 4 und 5 sowie für den EQ-5D Index und die EQ-5D VAS vergleichbare Ergebnisse wie die Hauptanalyse. Für Item 3 sind die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 jedoch aufgrund der kleinen Populationsgröße nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Hauptanalyse. Somit unterstützen die Ergebnisse beider Sensitivitätsanalysen die Aussagen, die zur Hauptanalyse gemacht wurden.

Der **DLQI** (Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen) wurde unter Secukinumab statistisch signifikant stärker verringert als unter Ustekinumab, was einer stärkeren Verbesserung der Lebensqualität durch Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab entspricht. Dies spiegelt sich auch in den DLQI 0 oder 1 Responder-Analysen wider. Eine DLQI Response von 0 oder 1 verdeutlicht dabei, dass die Lebensqualität nicht mehr durch die Hauterkrankung beeinträchtigt wird. In diesen Analysen ergab sich zu Woche 16 ein statistisch signifikant höherer Anteil an DLQI 0 oder 1 Respondern unter Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab.

- Mittlere Veränderung des DLQI zu Woche 16:
  -16,02 vs. -14,69; Differenz = -1,33 (95 %-KI: [-2,28; -0,37]; p = 0,007)
- Anteil DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16:
  67,28 % vs. 50,00 %; RR = 1,35 (95 %-KI: [1,11; 1,63]; p = 0,003)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 und 2 sind bezogen auf die statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab identisch mit den Ergebnissen der Hauptanalyse. Die Ergebnisse beider Sensitivitätsanalysen unterstützen somit die Aussagen, die zur Hauptanalyse gemacht wurden.

Die Ergebnisse der **Psoriasis-Tagebuch-**Items „Schmerz“, „Juckreiz“ und „Schuppung“ zeigten in der Hauptanalyse in beiden Therapiearmen eine vergleichbare Verringerung der Symptomatik von Baseline zu Woche 24. Diese Ergebnisse wurden auch in der Sensitivitätsanalyse 1 und 2 beobachtet, wo sich ebenfalls eine vergleichbar starke Reduktion von Schmerz, Juckreiz und Schuppung in den beiden Therapiearmen zeigte.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammenfassend dargestellt. Dazu werden in Tabelle 4-5 die Ergebnisse von Subgruppenanalysen für diejenigen Subgruppenmerkmale dargestellt, bei denen der Interaktionstest mindestens einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab.

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen - Hauptanalyse

Subgruppenmerkmal	**Interaktionstest**	**Subgruppen**	
Alter			
		< 65 Jahre	**≥ 65 Jahre**
PASI 100 Response	Hinweis	=	(+)
Zeit bis zur PASI 75 Response	Hinweis	+	+
EQ-5D Item 3 (Alltägliche Tätigkeiten) - Patienten mit Verbesserung	Hinweis	(+)	=
Psoriasis-Tagebuch Item Juckreiz	Hinweis	=	=
Geschlecht			
		Männlich	**Weiblich**
PASI-Score	Hinweis	=	+
PASI 75 Response	Hinweis	=	+
PASI 90 Response	Hinweis	=	+
Zeit bis zur PASI 90 Response	Beleg	=	+
IGA mod 2011 0 or 1 Response	Hinweis	=	(+)
Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Hinweis	=	=
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse – Infektionen und Infestationen	Beleg	=	+

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
EQ-5D Item 3 (Alltägliche Tätigkeiten) – Patienten mit Verbesserung	Hinweis	+	=
EQ-5D Item 5 (Angst, Niedergeschlagenheit) – Patienten mit Verschlechterung	Hinweis	(-)	=
Schweregrad der Erkrankung			
		Mittelschwere Psoriasis	**Schwere Psoriasis**
PASI 75 Response	Hinweis	+	=
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Hinweis	=	=
EQ-5D Item 5 (Angst, Niedergeschlagenheit) – Patienten mit Verbesserung	Beleg	=	=
DLQI-Score	Beleg	=	+
Psoriasis-Tagebuch: Schuppung	Hinweis	=	+
Gewicht			
		≤ 100 kg	**> 100 kg**
PASI 75 Response	Hinweis	+	=
Zeit bis zur PASI 75 Response	Beleg	+	=
Zeit bis zur PASI 90 Response	Hinweis	+	=
vorherige Therapie mit Biologika			
		ja	**nein**
PASI-Score	Hinweis	+	(+)
PASI 90 Response	Hinweis	=	+
Zeit bis zur PASI 90 Response	Hinweis	=	+
IGA mod 2011 Score - Patienten mit Verbesserung	Hinweis	(+)	=
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse – Infektionen und Infestationen	Hinweis	=	=
EQ-5D Item 3 (Alltägliche Tätigkeiten) – Patienten mit Verbesserung	Hinweis	(+)	=
EQ-5D Item 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) – Patienten mit Verbesserung	Hinweis	=	=
EQ-5D Item 5 (Angst, Niedergeschlagenheit) – Patienten mit Verbesserung	Hinweis	=	=
EQ-5D Index	Hinweis	(+)	=
DLQI-Score	Beleg	+	=

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF)					
		ja		**nein**	
DLQI-Score	Hinweis	+		=	
DLQI 0 or 1 Response	Hinweis	=		=	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika					
		ja		**nein**	
EQ-5D Index	Hinweis	=		=	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika					
		ja		**nein**	
Zeit bis zur PASI 75 Response	Hinweis	+		=	
Zeit bis zur PASI 90 Response	Hinweis	+		(+)	
Unerwünschte Ereignisse	Hinweis	=		=	
EQ-5D Item 3 (Alltägliche Tätigkeiten) – Patienten mit Verbesserung	Hinweis	=		+	
Region					
		1	**2**	**3**	**4**
PASI 100 Response	Hinweis	=	=	+	=
IGA mod 2011 Score – Patienten mit Verbesserung	Hinweis	=	=	=	=
IGA mod 0 oder 1 Response	Hinweis	=	=	+	=

1: Asien und Afrika, 2: Osteuropa, 3: Nordamerika und Australien, 4: Westeuropa

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Dargestellt sind die Ergebnisse (basierend auf dem OR bzw. RR (wenn OR nicht anzugeben ist)) von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der Hauptanalyse mindestens einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab.

+ Secukinumab signifikant überlegen ($p < 0,05$)
(+) Secukinumab tendenziell überlegen ($0,05 \leq p < 0,1$)
= kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,1$)
(–) Secukinumab tendenziell unterlegen ($0,05 \leq p < 0,1$)
- Secukinumab signifikant unterlegen ($p < 0,05$)

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigten trotz einiger Hinweise und Belege über die Subgruppen hinweg keine konsistenten Ergebnisse, die auf eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal schließen lassen könnten.

Im Vergleich zu Hauptanalyse weichen die Subgruppenanalysen der Sensitivitätsanalyse 1 bezüglich der Anzahl an Hinweisen oder Belegen von den Ergebnissen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2 teilweise ab. Allerdings werden auch in dieser Analyse keine konsistenten Effekte über alle Endpunkte hinweg beobachtet. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, das durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Insgesamt sind die Unterschiede zwischen der Hauptanalyse und den Sensitivitätsanalysen im Wesentlichen auf diese Problematiken und nicht auf systematische Unterschiede zurückzuführen. Die Subgruppenanalysen der Sensitivitätsanalyse 2 zeigen im Vergleich zur Hauptanalyse weitgehend vergleichbare Ergebnisse.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen für die Zielpopulation gemäß Zulassung wurde getrennt für die zwei vom G-BA definierten Subpopulationen A und B bewertet.

Für die **Subpopulation A** (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie, die für eine systemische Therapie in Frage kommen) besteht ein medizinischer Nutzen und ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat.

Secukinumab war der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat hinsichtlich der Morbiditätsendpunkte PASI 75 und PASI 90 Response zu Woche 12 signifikant überlegen. Der PASI bildet schwerwiegende Symptome der Psoriasis gut ab. Die Ergebnisse zeigen somit einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Methotrexat im Hinblick auf die Morbidität.

Ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Methotrexat bezüglich der Lebensqualität der Patienten zeigte sich in signifikant besseren Ergebnissen der EQ-5D VAS und des DLQI.

Für die **Subpopulation B** (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen und bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden) besteht ein medizinischer Nutzen und ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab.

Secukinumab war der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab hinsichtlich des PASI-Scores, der PASI 75, PASI 90 und PASI 100 Response, der Zeit bis zur PASI 75 und PASI 90 Response zu Woche 24 signifikant überlegen. Der PASI bildet schwerwiegende Symptome der Psoriasis gut ab. Die Ergebnisse zeigen somit einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab im Hinblick auf die Morbidität.

Ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab bezüglich der Lebensqualität der Patienten zeigte sich in signifikanten Ergebnissen des EQ-5D Item 3 und des DLQI-Scores sowie in signifikanten und klinisch relevant besseren Ergebnissen der DLQI 0 oder 1 Response.

Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Subgruppenmerkmale erscheint unwahrscheinlich. Somit besteht der beträchtliche Zusatznutzen von Secukinumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Mit dem vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Secukinumab (Cosentyx®) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bewertet.

Subpopulation A

Für Patienten ohne bisherige konventionelle systemische Therapie hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) bestimmt ((13) und Modul 3.1).

Für die Subpopulation A ist derzeit keine direkt vergleichende Evidenz für Secukinumab mit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen soll für die Subpopulation A im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat bestimmt werden. Auf Basis eines indirekten Vergleichs von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien sollen dazu patientenrelevante Endpunkte bezüglich Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit und Lebensqualität untersucht werden.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Secukinumab wurde gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet und der vom G-BA festgelegten Definition für die Subpopulation A für folgende Population durchgeführt (13):

- Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und zuvor mit keiner konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden

Aufgrund fehlender Datenverfügbarkeit wurde der indirekte Vergleich über die Gesamtpopulation der verfügbaren Secukinumab-Studien durchgeführt. Daher kann nicht sichergestellt werden, dass ausschließlich Patienten ohne vorherige konventionelle systemische Therapie im indirekten Vergleich berücksichtigt wurden. Ein indirekter Vergleich mit der vom G-BA definierten Population wird als Sensitivitätsanalyse nachberechnet und zum Stellungnahmeverfahren nachgereicht, da entsprechende Analysen aus den Novartis-Studien zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlagen.

Subpopulation B

Für Patienten, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (Subpopulation B), wurden vom G-BA Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt (13).

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen wird für die Subpopulation B im Vergleich zu einer Therapie mit Ustekinumab bestimmt. Auf Basis einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie sollen dazu patientenrelevante Endpunkte bezüglich Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Veträglichkeit und Lebensqualität untersucht werden.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Secukinumab wurde gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets und der vom G-BA festgelegten Definition für die Subpopulation B für folgende Population durchgeführt (13):

- Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

Gemäß der Leitlinie und der Fachinformationen sind Ustekinumab und die anderen bisher zugelassenen Biologika außer Secukinumab bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angezeigt, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (14-18). Es gibt weder in den Fachinformationen noch in der Leitlinie eine Einschränkung bezüglich einer Mindestanzahl der anderen systemischen Therapien, auf die die Patienten nicht angesprochen haben, die kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (14-18). Daher wurde in Abstimmung mit dem G-BA die Hauptanalyse durchgeführt, die die Definition der Subpopulation B sowie dem Anwendungsgebiet von Ustekinumab und dessen Einordnung in der Leitlinie widerspiegelt (13). Die Population der Hauptanalyse wird somit wie folgt definiert:

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens **eine** andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Es wurden außerdem zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Auf Wunsch des G-BA im Beratungsgespräch vom 29.01.2015 wurde die Sensitivitätsanalyse 1 durchgeführt, um zu untersuchen, ob das Vorliegen von mindestens zwei anderen systemischen Therapien, die nicht angesprochen haben, kontraindiziert waren oder nicht vertragen wurden, einen Einfluss auf den Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte hat (13). Dies wurde folgendermaßen operationalisiert:

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens **zwei** andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Entsprechend wurde außerdem die Sensitivitätsanalyse 2 durchgeführt. Diese entspricht weitgehend der Hauptanalyse. Ausgenommen sind jedoch Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden bzw. bei denen eine Kontraindikation gegen Fumarsäureester vorliegt (13). Ziel war es, den Einfluss einer ausschließlichen Fumarsäureester-Vorbehandlung oder -Kontraindikation auf den Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu untersuchen. Dies wurde folgendermaßen operationalisiert:

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens **eine** andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die **einzige Therapie** war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung von direkter Evidenz

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

Tabelle 4-6: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für die zu bewertende Population – Subpopulation A

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die nicht für eine systemische Therapie in Frage kommen oder bisher bereits eine systemische Therapie erhalten haben Kinder	Definition der Subpopulation A gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch zur Beratungsanforderung 2014-B-127 (13) Teil des Anwendungsgebiets von Secukinumab gemäß Fachinformation (19)
Intervention	Secukinumab	Keine Intervention mit Secukinumab	Gegenstand der Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Vergleichstherapie	Patientenindividuell optimierte Standard-therapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB),	Keine der genannten Vergleichstherapien	Niederschrift zum Beratungsgespräch zur Beratungsanforderung 2014-B-127 (13) Erfüllung der Anforde-rungen für eine zweck-mäßige Vergleichs-therapie nach § 6 VerfO (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1) Relevanz für den Versorgungsalltag Empfohlen in Leitlinien (14)
Endpunkte	Zu Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Keine Endpunkte zu den genannten Nutzendimensionen	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 VerfO Unerwünschte Ereignisse zur Schadensabwägung (20)
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Niederschrift zum Beratungsgespräch zur Beratungsanforderung 2013-B-083 (21) Hinweis der ICH Expert Working Group (22)
Studientyp	RCT	Keine RCT (Tierstudien; PK-Studien; PD-Studien; Bioäquivalenz-Studien; nicht-interventionelle Studien)	Gem. § 5 Absatz 3 VerfO
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (eine der Folgenden: systematische Reviews und Meta-analysen in den letzten 5 Jahren, Vollpubli-kationen, Ergebnisbericht aus einem Studienbericht oder Studienregister)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse (alle Anderen als unter den Einschlusskriterien genannten)	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen

Tabelle 4-7: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für die zu bewertende Population – Subpopulation B

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen und bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden	Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die nicht für eine systemische Therapie in Frage kommen oder bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA angesprochen haben, nicht kontraindiziert sind oder vertragen werden. Kinder	Definition der Subpopulation B gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch zur Beratungsanforderung 2014-B-127 (13) Teil des Anwendungsgebiets von Secukinumab gemäß Fachinformation (19)
Intervention	Secukinumab	Keine Intervention mit Secukinumab	Gegenstand der Nutzenbewertung
Vergleichstherapie	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab	Keine der genannten Vergleichstherapien	Niederschrift zum Beratungsgespräch zur Beratungsanforderung 2014-B-127 (13) Erfüllung der Anforderungen für eine zweckmäßige Vergleichstherapie nach § 6 VerfO (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1) Relevanz für den Versorgungsalltag Empfohlen in Leitlinien (14)
Endpunkte	Zu Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Keine Endpunkte zu den genannten Nutzendimensionen	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 VerfO Unerwünschte Ereignisse zur Schadensabwägung (20)
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Niederschrift zum Beratungsgespräch zur Beratungsanforderung 2013-B-083 (21) Hinweis der ICH Expert Working Group (22)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studientyp	RCT	Keine RCT (Tierstudien; PK-Studien; PD-Studien; Bioäquivalenz-Studien; nicht-interventionelle Studien)	Gem. §5 Absatz 3 VerfO
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (eine der Folgenden: systematische Reviews und Meta-analysen in den letzten 5 Jahren, Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienbericht oder Studienregister)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse (alle Anderen als unter den Einschlusskriterien genannten)	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung von indirekter Evidenz

Da für Subpopulation A keine Studien zur direkten Evidenz vorliegen, wurde zudem nach Studien gesucht, die zur Durchführung eines indirekten Vergleichs (indirekte Evidenz) geeignet waren. Studien wurden nach folgenden Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-8: Einschlusskriterien für die Studienbewertung für Subpopulation A - Eigenstudien

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die nicht für eine systemische Therapie in Frage kommen oder bisher bereits eine systemische Therapie erhalten haben[a] Kinder	Definition der Subpopulation A gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch zur Beratungsanforderung 2014-B-127 (13) Teil des Anwendungsgebiets von Secukinumab gemäß Fachinformation (19)
Intervention	Secukinumab	Keine Intervention mit Secukinumab	Gegenstand der Nutzenbewertung
Vergleichstherapie[b]	Placebo, Etanercept oder Ustekinumab	Keine der genannten Vergleichstherapien	siehe Erläuterung zu b in der Fußnote
Endpunkte	Zu Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Keine Endpunkte zu den genannten Nutzendimensionen	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 VerfO Unerwünschte Ereignisse zur Schadensabwägung (20)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studiendauer[c]	Mindestens 12 Wochen	Weniger als 12 Wochen	siehe Erläuterung zu c in der Fußnote
Studientyp	RCT	Keine RCT (Tierstudien; PK-Studien; PD-Studien; Bioäquivalenz-Studien; nicht-interventionelle Studien)	Gem. § 5 Absatz 3 VerfO
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (eine der Folgenden: systematische Reviews und Meta-analysen in den letzten 5 Jahren, Vollpubli-kationen, Ergebnisbericht aus einem Studienbericht oder Studienregister)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse (alle Anderen als unter den Einschlusskriterien genannten)	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen

a: Aufgrund fehlender Datenverfügbarkeit wurde der indirekte Vergleich über die Gesamtpopulation der verfügbaren Secukinumab-Studien durchgeführt. Daher kann nicht sichergestellt werden, dass ausschließlich Patienten ohne vorherige konventionelle systemische Therapie im indirekten Vergleich berücksichtigt wurden. Ein indirekter Vergleich mit der vom G-BA definierten Population wird als Sensitivitätsanalyse nachberechnet und zum Stellungnahmeverfahren nachgereicht, da entsprechende Analysen aus den Novartis-Studien zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlagen.

b: Es wurden nur Secukinumab-Studien mit den Vergleichstherapien Placebo, Etanercept oder Ustekinumab durchgeführt. Daher konnten nur diese Vergleichstherapien als Brückenkomparator zur Durchführung eines indirekten Vergleichs mit Methotrexat gewählt werden (siehe Studien des pharmazeutischen Unternehmers in Tabelle 4-10 und Ablage aller Studienberichte bzw. –protokolle für Zulassungsstudien oder Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war, in Modul 5).

c: Die Studiendauer beträgt mindestens 12 Wochen, da die Placebo-kontrollierte Phase der jeweiligen Secukinumab-Studien aus ethischen Gründen nur 12 Wochen lief.

Tabelle 4-9: Einschlusskriterien für die Studienbewertung für Subpopulation A - Fremdstudien

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die nicht für eine systemische Therapie in Frage kommen oder bisher bereits eine systemische Therapie erhalten haben[a] Kinder	Definition der Subpopulation A gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch zur Beratungsanforderung 2014-B-127 (13) Teil des Anwendungsgebiets von Secukinumab gemäß Fachinformation (19)
Intervention[b]	Methotrexat	Keine Intervention mit Methotrexat	siehe Erläuterung zu b in der Fußnote

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Vergleichstherapie[c]	Placebo, Etanercept oder Ustekinumab	Keine der genannten Vergleichstherapien	siehe Erläuterung zu c in der Fußnote
Endpunkte	Zu Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Keine Endpunkte zu den genannten Nutzendimensionen	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 VerfO Unerwünschte Ereignisse zur Schadensabwägung (20)
Studiendauer[d]	Mindestens 12 Wochen	Weniger als 12 Wochen	siehe Erläuterung zu d in der Fußnote
Studientyp	RCT	Keine RCT (Tierstudien; PK-Studien; PD-Studien; Bioäquivalenz-Studien; nicht-interventionelle Studien)	Gem. §5 Absatz 3 VerfO
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (eine der Folgenden: systematische Reviews und Meta-analysen in den letzten 5 Jahren, Vollpubli-kationen, Ergebnisbericht aus einem Studienbericht oder Studienregister)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse (alle Anderen als unter den Einschlusskriterien genannten)	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw.Publikationen

a: Aufgrund fehlender Datenverfügbarkeit wurde der indirekte Vergleich über die Gesamtpopulation der verfügbaren Secukinumab-Studien durchgeführt. Daher kann nicht sichergestellt werden, dass ausschließlich Patienten ohne vorherige konventionelle systemische Therapie im indirekten Vergleich berücksichtigt wurden. Ein indirekter Vergleich mit der vom G-BA definierten Population wird als Sensitivitätsanalyse nachberechnet und zum Stellungnahmeverfahren nachgereicht, da entsprechende Analysen aus den Novartis-Studien zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlagen.

b: Es wurde nach Studien mit Methotrexat als Intervention gesucht, da zwischen Secukinumab und Methotrexat ein indirekter Vergleich durchgeführt werden sollte. Die Vergleichstherapie von Secukinumab bzw. Methotrexat wurde dabei als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich gewählt. Für Methotrexat lag die bestmögliche Evidenz zur Durchführung eines indirekten Vergleichs vor.

c: Es wurden nur Secukinumab-Studien mit den Vergleichstherapien Placebo, Etanercept oder Ustekinumab durchgeführt. Daher konnten nur diese Vergleichstherapien als Brückenkomparator zur Durchführung eines indirekten Vergleichs mit Methotrexat gewählt werden (siehe Studien des pharmazeutischen Unternehmers in Tabelle 4-10 und Ablage aller Studienberichte bzw. –protokolle für Zulassungsstudien oder Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war, in Modul 5).

d: Die Studiendauer beträgt mindestens 12 Wochen, da die Placebo-kontrollierte Phase der jeweiligen Secukinumab-Studien aus ethischen Gründen nur 12 Wochen lief.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in 4.7 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.

Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien zur direkten Evidenz

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Pubmed sowie in den Cochrane-Datenbanken über die Suchoberfläche OVID durchgeführt (Suchzeitpunkt: 09.03.2015). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Die Literaturrecherche in der Datenbank Pubmed wurde durchgeführt, um aktuelle Publikationen, die in den anderen Datenbanken gegebenfalls noch nicht eingepflegt wurden, in der Recherche identifizieren zu können. Daher wurde für die Datenbank Pubmed eine zeitliche Einschränkung vorgenommen (Publikationen ab 2014). Für alle anderen Datenbanken wurde keine zeitliche Einschränkung vorgenommen. Die zeitlichen Angaben von Medline, EMBASE und Cochrane beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (Medline ab 1946, EMBASE ab 1974, Cochrane ab 1991). Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A beschrieben.

Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien zur indirekten Evidenz

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken über die Suchoberfläche DIMDI durchgeführt (Suchzeitpunkt: 10.03.2015). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Die Publikationssprache wurde für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht eingeschränkt. Es fand eine Einschränkung auf deutsch- und englischsprachige Literatur für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche statt. Eine zeitliche Einschränkung wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (Medline ab 1946, EMBASE ab 1974, COCHRANE ab 1991). Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Eigen- und Fremdstudien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und Behandlern ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll herangezogen. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einordnung als “niedrig verzerrt“ wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als “niedrig“ eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik des RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items wurden dem Studienprotokoll und dessen Amendments sowie den Ergebnisberichten der Interimsanalysen des eingeschlossenen RCT entnommen. Die ausführliche Darstellung pro Item findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.

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.

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

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.

Patientencharakteristika:

Folgende Baseline-Patientencharakteristika werden sowohl für alle eingeschlossenen Studien für Subpopulation A und B als auch für alle berechneten Analysen von Subpopulation B dargestellt (Tabelle 4-16 und Tabelle 4-318):

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Schweregrad der Psoriasis-Erkrankung
- Zeit seit der ersten Diagnose der Psoriasis

Endpunkte:

Patientenrelevant ist, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft (20). Im Speziellen sind gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Morbidität patientenrelevante Zielgrößen.

Die Ergebnisdarstellung der jeweiligen Endpunkte erfolgt nur für die beschriebenen Subpopulationen A und B, da der medizinische Zusatznutzen für die Zielpopulation gemäß Zulassung für die zwei vom G-BA definierten Subpopulationen A und B getrennt bewertet wurde. Alle im Dossier betrachteten Endpunkte stellen im Anwendungsgebiet etablierte patientenrelevante Endpunkte dar. Im Einzelnen stellt sich die Patientenrelevanz der für die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gewählten Endpunkte wie folgt dar:

Mortalität

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

Morbidität

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

Die genannten objektiven Symptome werden vom Patienten selbst als belastend wahrgenommen. Außerdem gehen mit der Psoriasis die subjektiven Symptome Juckreiz um Schmerz einher.

PASI

Der PASI ist ein Index zur Ermittlung des Schweregrades von Psoriasis-Erkrankungen unter Berücksichtigung von Ausmaß und Ausbreitung der patientenrelevanten Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der psoriatischen Plaques (23, 24). Für den PASI werden die wichtigsten objektivierbaren Symptome der Psoriasis (Rötung, Schuppung und Induration der Haut) in Ihrer Ausprägungsintensität getrennt voneinander bewertet. Diese Bewertung erfolgt jeweils unabhängig für den Kopf, den Rumpf, die oberen und unteren Extremitäten. Anschließend werden die Symptomausprägungen gewichtet nach Körperarealen und deren Anteil an der Gesamtoberfläche des Körpers zusammengeführt (23, 24). Diese Vorgehensweise erlaubt eine objektive Zusammenführung und Bewertung aller Symptome. Der PASI ermöglicht mit seiner Bandbreite von 0 bis 72 die Abbildung auch kleinerer Veränderungen. Somit ist der PASI ein geeignetes Messinstrument für die Morbidität der Plaque-Psoriasis und stellt das Ausmaß schwerwiegender Symptome gut dar. Die mittels PASI erhobenen Ergebnisse sind patientenrelevant und eine Verbesserung des PASI korreliert häufig mit einer Verbesserung in der Lebensqualität, welche anhand des DLQI erhoben wird (25).

Der PASI wird sowohl von der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis als auch in der CHMP Guideline zur Bewertung der Psoriasis bei klinischen Studien (26, 27) sowie in der deutschen Therapieleitlinie zur Anwendung in der Praxis (14) als Messinstrument empfohlen. Eine prozentuale Verbesserung des PASI, erhoben durch die PASI 50, 75, 90 oder 100 Responserate, wird sowohl in klinischen Studien als auch in dermatologischen Praxen als Therapieziel angestrebt. Die PASI Response wird in Form von Responder-Analysen dargestellt. Die Abstufungen der PASI-Responderanalysen sind dabei aus folgenden Gründen als patientenrelevant etabliert:

- Eine PASI 50 Response kann gemäß deutscher Leitlinie bereits ein Minimalziel der Psoriasistherapie darstellen, sofern zugleich auch ein ausreichendes Ansprechen der Lebensqualität, gemessen am einem DLQI von höchstens 5, vorliegt (14).

- Eine PASI 75 Response ist das Therapieziel gemäß Leitlinie für alle Patienten, auch wenn der DLQI auf nicht höchstens 5 gesenkt werden konnte (14).

- Eine PASI 90 Pesonse entspricht einer weitestgehend symptomfreien Haut und geht über die aktuellen Therapieziele gemäß Leitlinie hinaus (14, 26). Zudem geht die PASI 90 Response mit einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität gegenüber PASI 75 einher (28, 29).

- Eine PASI 100 Response entspricht einer symptomfreier Haut und ist daher patientenrelevant.

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

IGA mod 2011

Die IGA mod 2011 Kategorien dienen der Ermittlung der Gesamtbewertung der psoriatischen Erkrankung durch den Arzt. Mittels IGA mod 2011 bewertet der Arzt die Anzeichen und Symptome der Erkrankung bezüglich Rötung, Dicke und Schuppung. Diese Messinstrument unterteilt die Schweregrade der Psoriasiserkrankung in fünf Kategorien, die zum Teil analog zu den Schweregraden gemäß der Leitlinie sind. Aufgrund der geringen Zahl der Kategorien kann jede Änderung im IGA mod 2011 als patientenrelevant gelten. Somit ist die Veränderung des IGA mod 2011 ein geeignetes Messinstrument für die Morbidität der Plaque-Psoriasis.

Der IGA mod 2011 wurde in Zusammenarbeit mit der FDA als Weiterentwicklung der Vorgängerversion, die in den Phase II-Studien zu Secukinumab verwendet wurde, erarbeitet (30). Dazu wurden die Erläuterungen der Kategorien der Bewertungsskala verbessert, um eine ausreichende Differenzierung der Kategorien zu gewährleisten. Laut CHMP Guideline zur Studiendurchführung mit Psoriasispatienten 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 (26).

Der IGA mod 2011 verfügt lediglich über 5 Kategorien und ist somit gegenüber Änderungen im Behandlungsverlauf weniger sensitiv als der PASI. Im Gegensatz zum PASI beruht der IGA mod 2011 zudem auf einer globalen Einteilung des Schweregrades der Erkrankung in nur einem Schritt. Die Integration der Symptome und Körperareale erfolgt direkt durch den Bewerter und stützt sich nicht auf Formeln mit festgesetzter Gewichtung. Somit kann der klinische Gesamteindruck des Bewerters stärker einfließen. Dadurch ist der IGA mod 2011 zwar subjektiver als der PASI, er ist aber dennoch durch die geringe Zahl der Kategorien gegenüber Variabilität zwischen Bewertern robust.

Unerwünschte Ereignisse

Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt definiert (20).

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungs- oder Studienabbruch führten, bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention und der Vergleichstherapie ab. Ergänzend wurde die Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse ausgewertet und dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß internationalen Standards mittels MedDRA-Kodierung erfasst.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt (20). Da die Plaque-Psoriasis eine chronische Erkrankung ist, geht sie sehr oft mit einer hohen Beeinträchtigung der Lebensqualität einher. Diese entsteht insbesondere aufgrund der körperlichen Symptome (z. B. Juckreiz und Spannungsgefühl der Haut), Stigmatisierung und des chronischen Krankheitsverlaufes (31). Von besonderer Bedeutung sind Beeinträchtigungen, die durch Schamgefühle und Ausgrenzung entstehen, da sie sich direkt auf die Teilhabe am sozialen Leben auswirken können. Zudem leiden Patienten häufig unter psychosozialen Problemen (32). Sie wird in Form von Fragebögen erfasst, anhand derer die Patienten ihren Gesundheitszustand und die Auswirkungen auf ihre Lebensqualität bewerten. Die Lebensqualität gibt hierbei unmittelbar Auskunft über den Nutzen medizinischer Interventionen aus der Sicht des Patienten.

EQ-5D

Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender Fragebogen, welcher zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten dient. Der Fragebogen besteht aus zwei Komponenten, den EQ-5D Utility Items (Beweglichkeit, Mobilität; Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen; alltägliche Tätigkeiten; Schmerzen, körperliche Beschwerden; Angst, Niedergeschlagenheit) und der EQ-5D VAS. Basierend auf den Einzeldomänen der EQ-5D Utility Items kann auch ein aggregierter Index berechnet werden. Dazu wird ein landesspezifischer Tarif verwendet. Die EQ-5D VAS bewertet den allgemeinen Gesundheitsstatus auf einer Skala von „schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ (0) bis „bester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ (100). Sowohl die EQ-5D Utility Items als auch der EQ-5D Index und die EQ-5D VAS liefern patientenrelevante Ergebnisse.

Der EQ-5D ist ein standardisiertes und gebräuchliches Messinstrument, um indikationsunabhängig die Lebensqualität zu erheben. Die EQ-5D VAS ist validiert und sensitiv für Änderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Psoriasis-Patienten. Die minimale Veränderung der Einschätzung der Lebensqualität auf der EQ-5D VAS, die einen klinisch relevanten Effekt anzeigt (MID), ist 3,82 Punkte (33). Eine Zunahme des Wertes der EQ-5D VAS spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

DLQI (Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen)

Im Ergänzung zum indikationsübergreifenden EQ-5D wurde der DLQI spezifisch für Hauterkrankungen entwickelt und validiert, um die Einschränkung der Lebensquälität durch Hauterkrankungen zu ermitteln (34). Der DLQI ist ein Index-Fragebogen mit 10 Items und enthält Items zu den folgenden sechs Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen, und Behandlung.

Der DLQI ist ein standardisiertes und gebräuchliches Instrument zur Messung der indikationsspezifischen Lebensqualität bei Hauterkrankungen. Der DLQI ist validiert und sensitiv für Änderungen in der Lebensqualität von Psoriasis-Patienten (33, 34). Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung in der Lebensqualität wider. Die minimale Veränderung des DLQI, die einen klinisch relevanten Effekt zeigt (MID), ist 2,3 Punkte (33). Neben der MID kann insbesondere der DLQI auch in Form einer patientenrelevanten Responder-Analyse ausgewertet werden. Dabei gilt ein DLQI Response von 0 oder 1 als eine nicht mehr durch die Hauterkrankung eingeschränkte Lebensqualität (35). Das Erreichen eines DLQI Response von 0 oder 1 wurde außerdem als Ziel für die Behandlung der Psoriasis in die Leitlinie aufgenommen (14).

Psoriasis-Tagebuch

Im Psoriasis-Tagebuch dokumentiert der Patient die beobachteten Anzeichen und Symptome seiner Psoriasis. Die Antworten wurden vom Studienkoordinator auf Vollständigkeit geprüft und elektronisch dokumentiert. Das Tagebuch enthält 16 Items zu den folgenden Bereichen: Symptome wie Juckreiz, Schmerz, Schuppung, Stechen, Brennen, rissige Haut und Hautrötung; Einfluss der Psoriasis auf das tägliche Leben (Scham, Vermeidung von Aktivitäten mit Anderen und Bewegungseinschränkungen) und das Maß an empfundenen Beeinträchtigungen. Als besonders relevant schätzen die Betroffenen dabei die Items Juckreiz, Schmerz und Schuppung ein (36-38).

Das Tagebuch wurde von Novartis speziell für den Einsatz bei klinischen Studien in der Psoriasis entwickelt und validiert (39). Es spiegelt die Erwartungshaltung des Patienten gegenüber der verabreichten Psoriasis-Therapie wider und wird als Messinstrument der Lebensqualität eingestuft (36).

Darstellung der Ergebnisse von Subpopulation A (indirekte Evidenz)

Die Durchführung der Meta-Analysen bzw. des indirekten Vergleichs werden in den Abschnitten 4.2.5.3 und 4.2.5.6 beschrieben.

Darstellung der Ergebnisse von Subpopulation B (direkte Evidenz)

Die im Folgenden beschriebenen Studienergebnisse der CAIN457A2317-Studie wurden an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, erhoben.

Patienten der CAIN457A2317-Studie wurden zuvor unzureichend mit konventionell systemischen Therapien behandelt. Daher ist das Studienkollektiv nur für die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Subpopulation B geeignet:

- Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden

Die Definition der Krankheitsschwere erfolgt in Anlehnung an den europäischen Konsens von 2011 (40).

Gemäß der Leitlinie und der Fachinformationen sind Ustekinumab und die anderen bisher zugelassenen Biologika außer Secukinumab bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angezeigt, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (14-18). Es gibt weder in den Fachinformationen noch in der Leitlinie eine Einschränkung bezüglich einer Mindestanzahl der anderen systemischen Therapien, auf die die Patienten nicht angesprochen haben, die kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (14-18). Daher wurde in Abstimmung mit dem G-BA die Hauptanalyse durchgeführt, die die Definition der Subpopulation B sowie dem Anwendungsgebiet von Ustekinumab und dessen Einordnung in der Leitlinie widerspiegelt (13). Die Population der Hauptanalyse wird somit wie folgt definiert:

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens **eine** andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Es wurden außerdem zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Auf Wunsch des G-BA im Beratungsgespräch vom 29.01.2015 wurde die Sensitivitätsanalyse 1 durchgeführt, um zu untersuchen, ob das Vorliegen von mindestens zwei anderen systemischen Therapien, die nicht angesprochen haben, kontraindiziert waren oder nicht vertragen wurden, einen Einfluss auf den Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte hat (13). Dies wurde folgendermaßen operationalisiert:

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens **zwei** andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Entsprechend wurde außerdem die Sensitivitätsanalyse 2 durchgeführt. Diese entspricht weitgehend der Hauptanalyse. Ausgenommen sind jedoch Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden bzw. bei denen eine Kontraindikation gegen Fumarsäureester vorliegt (13). Ziel war es, den Einfluss einer ausschließlichen Fumarsäureester-Vorbehandlung oder -Kontraindikation auf den Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu untersuchen. Dies wurde folgendermaßen operationalisiert:

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens **eine** andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die **einzige Therapie** war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Die für das Dossier angefertigten Analysen wurden für die ITT-Population durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie wurden durch adäquate Effektschätzer, korrespondierende KI und p-Werte dargestellt. Sofern nicht anders angegeben, wurden 95 %-KI und p-Werte geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Obwohl sich durch die Vielzahl an post-hoc durchgeführten statistischen Tests ein multiples Testproblem ergibt, wurde entsprechend der IQWiG-Methoden keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen (20).

Für stetige Variablen wurde die (adjustierte) Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und das dazugehörige Konfidenzintervall berechnet. Als Ergebnis der Prüfung auf Unterschiede zwischen Secukinumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird ferner der resultierende p-Wert dargestellt. In das zugrundeliegende ANCOVA-Modell wurde der Faktor „Behandlungsarm“, die Kovariaten Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg) und der Wert der Variable zu Studienbeginn aufgenommen. Für binäre Variablen wurde zur Beschreibung des Auftretens eines Ereignisses das RR, das OR und die RD als Risikoschätzer angegeben. Das OR wurde dabei basierend auf einem logistischen Regressionsmodell berechnet. Für alle Responder-Endpunkte zum PASI und IGA mod 2011 wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm die Kovariaten Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg) und PASI-Wert zu Studienbeginn in das Modell aufgenommen. Für die Analyse der DLQI Responder wurde statt dem PASI-Wert der DLQI-Wert zu Studienbeginn als Kovariate im Modell berücksichtigt.

Für alle weiteren kategorialen Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen (IGA mod 2011 Score, EQ-5D Items) wurden für die Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verbessert oder verschlechtert haben, basierend auf logistischen Regressionsmodellen mit dem Faktor Behandlungsarm und den Kovariaten Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg) und dem Wert zu Studienbeginn das RR, das OR und die RD berechnet. Für die Analyse des IGA mod 2011 Scores wurde zusätzlich der PASI-Wert zu Studienbeginn als Kovariate im Modell berücksichtigt.

Für die Analyse von Ereigniszeiten wurde der Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten mit Ereignis und die basierend auf einem nach Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg) stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnete HR angegeben. In das Modell wurden neben dem Faktor Behandlungsarm keine weiteren Kovariaten aufgenommen. Zudem wurde die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet.

War eine Anpassung der Modelle nicht möglich (z. B. aufgrund einer geringen Zahl an Ereignissen), dann wurden die Kovariaten in folgender Reihenfolge aus dem Modell ausgeschlossen: Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg), PASI-Wert zu Studienbeginn.

Unterschiede zwischen den Populationsgrößen des PASI-Scores und den Responderanalysen bzw der Kaplan-Meier-Analysen sind auf unterschiedliche Imputationensmethoden zurückzuführen.

Fehlende Werte wurden bei den Endpunkten zur Lebensqualität mit der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) Imputationsmethode ersetzt. Bei dieser Imputation wird ein fehlender Patientenwert mit dem letzten noch gültigen beobachteten Wert ersetzt.

Sofern nicht anders angegeben, entstammen alle in Modul 4 dargestellten Ergebnisse den Zusatzanalysen zur CAIN457A2317-Studie (siehe Modul 5 (41-43)).

Für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse werden nur Subgruppenanalysen für die Kategorien Infektionen und Infestationen sowie für Hypersensitivität gezeigt, da die Fallzahl in den anderen Kategorien zu klein war (siehe Tabelle 4-64, Tabelle 4-65 und Tabelle 4-66).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Secukinumab wurde gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets und der vom G-BA festgelegten Definition für die Subpopulation A für folgende Population durchgeführt:

- Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und zuvor mit keiner konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden.

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

Aufgrund fehlender Datenverfügbarkeit wurde der indirekte Vergleich über die Gesamtpopulation der verfügbaren Secukinumab-Studien durchgeführt. Daher kann nicht sichergestellt werden, dass ausschließlich Patienten ohne vorherige konventionelle systemische Therapie im indirekten Vergleich berücksichtigt wurden. Ein indirekter Vergleich mit der vom G-BA definierten Population wird als Sensitivitätsanalyse nachberechnet und zum Stellungnahmeverfahren nachgereicht, da entsprechende Analysen aus den Novartis-Studien zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlagen.

Da für die Subpopulation A keine direkten Vergleichsstudien zur Beurteilung des therapeutischen Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien (patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zur Verfügung stehen, wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher angewandt (38) (Abschnitt 4.2.5.6).

Ergebnisse aus einer orientierenden Literaturrecherche ergaben, dass für Methotrexat als zweckmäßige Vergleichstherapie die bestmögliche Evidenz zur Durchführung eines indirekten Vergleichs vorliegt. Daher wird Methotrexat als Vergleichstherapie gewählt. Für Secukinumab-Studien standen nur Studien mit den Vergleichstherapien Placebo, Etanercept oder Ustekinumab zur Durchführung des indirekten Vergleichs zur Verfügung. Daher konnten nur diese Vergleichstherapien als mögliche Brückenkomparatoren gewählt werden.

In der systematischen Literaturrecherche konnte eine Studie - M04-716 (NCT00235820) - mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat und dem Brückenkomparator Placebo identifiziert werden und mehrere Studien mit Secukinumab versus Placebo (Anhang 4-A und Abschnitt 4.3.2.1.1.4). Da für einen indirekten Vergleich mehrere Studien mit den Behandlungsgruppen Secukinumab versus Placebo zur Verfügung stehen, wird eine Meta-Analyse dieser poolbaren Studien durchgeführt.

Die Studien mit den Behandlungsgruppen Secukinumab versus Placebo: CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 sind für eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse hinsichtlich der Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit methodisch geeignet. Diese Studien verfügen über ein vergleichbares Studiendesign und wurden im gleichen Studienzeitraum in einer ähnlichen Region durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.1.2.1).

Kritisch wird die Berücksichtigung der Studie CAIN457A2223 gesehen. Nur eine geringe Anzahl von Patienten beendete die Studie CAIN457A2223 (Placebo-Arm in Woche 12 mit n = 3 (42,9 %)). Der „*Lost-to-follow-up*“ Anteil liegt demnach bei über 50 %. Protokollverletzungen und Studienaustritte können bei Nichtberücksichtigung in der Auswertung das Studienergebnis systematisch verzerren („*Attrition Bias*“). Die Studie CAIN457A2223 wird dennoch in der im Dossier dargestellten Meta-Analyse berücksichtigt. Weder die Heterogenität noch die Ergebnisse beider Meta-Analysen (inklusive sowie exklusive der Studie CAIN457A2223) weichen wesentlich voneinander ab. Aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit wird daher neben der detaillierten Darstellung der Meta-Analyse unter Berücksichtigung der Studie CAIN457A2223 im Dossier ebenso die Meta-Analyse ohne die Studie CAIN457A2223 in Modul 5 hinterlegt.

Die Meta-Analyse erfolgt auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten. Bei binären Variablen wird die Meta-Analyse mit dem Odds Ratio, dem Relativen Risiko und der Risikodifferenz berechnet. Bei kontinuierlichen Variablen werden Mittelwertdifferenzen anhand des Ausgangs- und Endwertes der Behandlung errechnet.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle werden anhand von Forest-Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird eine Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des Chi^2-Tests auf Vorliegen von Heterogenität durchgeführt. Für dieses Maß existieren Untersuchungen, die eine grobe Einschätzung der Heterogenität zulassen (z. B. die Kategorien wahrscheinlich unbedeutend (0 bis 40 %), mittelmäßig (30 bis 60 %), substanziell (50 bis 90 %) und erheblich (75 bis 100 %) (20)). Dabei wird auch mit in Betracht gezogen, ob die Effekte der Einzelstudien gleichgerichtet sind oder nicht. Ist die Heterogenität der Studien mehr als unbedeutend, so ist gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG eine statistische Zusammenfassung der Studienergebnisse unter Umständen nicht sinnvoll (20). Bei einer mindestens mittelmäßigen Heterogenität ist zu prüfen, ob die Ergebnisse der Studien dennoch gleichgerichtet sind und welche Faktoren die Heterogenität möglicherweise erklären können. Hierzu zählen vor allem methodische und klinische Faktoren, soweit sie für die jeweilige Fragestellung als relevant eingeschätzt werden.

Die Meta-Analyse wird mit dem Cochrane Review Manager in der aktuellen Version 5.3 durchgeführt.

Da die metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien mit den Behandlungsgruppen Secukinumab versus Placebo zur Beurteilung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber Methotrexat im indirekten Vergleich dienen sollen, werden folglich ausschließlich die Endpunkte in der Meta-Analyse berechnet, zu denen auch Ergebnisse für die Studie M40-716 publiziert wurden.

Folgende Endpunkte konnten über die Meta-Analyse zusammengefasst werden und im indirekten Vergleich berücksichtigt werden:

- PASI 50
- PASI 75
- PASI 90
- PASI 100
- unerwünschte Ereignisse
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen)
- Veränderung des EQ-5D VAS
- Veränderung des DLQI

Einige Endpunkte wurden entweder nicht in allen Studien erhoben, wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben oder waren nicht publiziert. Diese können entweder nicht berücksichtigt oder nur mit Einschränkungen berücksichtigt werden, wie im Folgenden erläutert.

Zum Endpunkt Mortalität (Anzahl der Todesfälle) kann kein indirekter Vergleich berechnet werden, da in den Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2309 und M04-716 keine Todesfälle auftraten. In der Studie CAIN457A2303 kam es zu einem Todesfall während der Screening-Phase vor der ersten Studienmedikation und vor Zuteilung in die Behandlungsgruppen. In der Studie CAIN457A2308 kam es zu zwei Todesfällen. Diese traten allerdings nach dem hier relevanten Erhebungszeitpunkt (12 Wochen) auf und finden daher im indirekten Vergleich keine Berücksichtigung. Demzufolge wird die Anzahl der Todesfälle auch nicht in der Meta-Analyse berechnet.

Zum Endpunkt PASI-Score gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716, die für die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat herangezogen wurde, lediglich Angaben für den Zeitpunkt 16 Wochen. Rohdaten dieser Studie standen nicht zur Verfügung. Da der PASI-Score in den Studien für Secukinumab und Placebo für den Zeitpunkt 12 Wochen aber nicht für den Zeitpunkt 16 Wochen erhoben wurde und eine Vergleichbarkeit der Daten somit nicht mehr gegeben ist, kann in diesem Fall kein indirekter Vergleich berechnet werden. Demzufolge wird der PASI-Score auch nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt.

Für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit standen in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Informationen für den Zeitpunkt 16 Wochen zur Verfügung. In den Secukinumab-Studien wurden Endpunkte zur Nutzendimension Sicherheit nach 12 Wochen erhoben. Dennoch wird diesbezüglich eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Secukinumab-Studien, die in den indirekten Vergleich eingehen, berechnet. Im *Clinical Overview* des CTD von Secukinumab (12) finden sich Hinweise, daß ein potentieller Unterschied zwischen 12 und 16 Wochen bezüglich der Nutzendimension Sicherheit nicht eklatant ist und daher ein Vergleich legitim ist. In den im Clinical Overview des CTD dargestellten Secukinumab-Studien unterschied sich die Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der gesamten Behandlungsphase von 52 Wochen nicht von der Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der Induktionsphase (12). Desweiteren waren in der Behandlungsphase von 52 Wochen nicht mehr SOCs involviert als in der Behandlungsphase von 12 Wochen. Dennoch ist dieser Vergleich eventuell zu Ungunsten von Methotrexat verzerrt, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Bezüglich des Endpunkts Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse standen in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Informationen zu Infektionen und Infestationen zur Verfügung.

Zum Endpunkt EQ-5D gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 (Methotrexat versus Placebo) lediglich Angaben für die EQ-5D VAS. Rohdaten dieser Studie standen nicht zur Verfügung. Die Einzelfragen können im indirekten Vergleich daher nicht berücksichtigt werden und werden demzufolge auch nicht in der Meta-Analyse berechnet. Desweiteren wurde der Endpunkt EQ-5D in der Studie CAIN457A2223 nicht erhoben. In die Meta-Analyse gehen für diesen Endpunkt demnach nur die Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 ein.

Zum Endpunkt DLQI gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Angaben zur Änderung des DLQI. Rohdaten dieser Studie standen nicht zur Verfügung. Responderanalysen können im indirekten Vergleich daher nicht berücksichtigt werden und werden somit auch nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt.

Zum Endpunkt Psoriasis-Tagebuch gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 keine Angaben. Rohdaten dieser Studie standen nicht zur Verfügung. Daher kann dieser Endpunkt im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden und wird somit auch nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt.

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.

Subpopulation A

Sensitivitätsanalysen, die im Rahmen des indirekten Vergleiches durchgeführt werden, werden im Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben.

Subpopulation B

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen bei der Auswertung der CAIN457A2317-Studie durchgeführt und im Studienbericht dargestellt. Diese Sensitivitätsanalysen erstrecken sich jedoch nur auf die gesamte Studienpopulation der CAIN457A2317-Studie und nicht auf die im Folgenden präsentierte Subpopulation B, so dass auf eine Darstellung verzichtet wurde.

Auf Wunsch des G-BA werden jedoch für die berechnete Hauptanalyse, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzen von Subpopulation B dargestellt wird, zwei Sensitivitätsanalysen dargestellt. Die Hauptanalyse wird wie folgt definiert:

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens **eine** andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist. Es wurden außerdem zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Gemäß der Leitlinie und der Fachinformationen sind Ustekinumab und die anderen bisher zugelassenen Biologika außer Secukinumab bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angezeigt, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (14-18). Es gibt weder in den Fachinformationen noch in der Leitlinie eine Einschränkung bezüglich einer Mindestanzahl der anderen systemischen Therapien, auf die die Patienten nicht angesprochen haben, die kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (14-18). Daher wurde in Abstimmung mit dem G-BA die Hauptanalyse durchgeführt, die die Definition der Subpopulation B sowie dem Anwendungsgebiet von Ustekinumab und dessen Einordnung in der Leitlinie widerspiegelt (13).

Auf Wunsch des G-BA im Beratungsgespräch vom 29.01.2015 wurde die Sensitivitätsanalyse 1 durchgeführt, um zu untersuchen, ob das Vorliegen von mindestens zwei anderen systemischen Therapien, die nicht angesprochen haben, kontraindiziert waren oder nicht vertragen wurden, einen Einfluss auf den Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte hat (13). Dies wurde folgendermaßen operationalisiert:

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens **zwei** andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Entsprechend wurde außerdem die Sensitivitätsanalyse 2 durchgeführt. Diese entspricht weitgehend der Hauptanalyse. Ausgenommen sind jedoch Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden bzw. bei denen eine Kontraindikation gegen Fumarsäureester vorliegt (13). Ziel war es, den Einfluss einer ausschließlichen Fumarsäureester-Vorbehandlung oder -Kontraindikation auf den Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu untersuchen. Dies wurde folgendermaßen operationalisiert:

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens **eine** andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die **einzige Therapie** war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte (soweit sinnvoll) in den folgenden Subgruppen analysiert und dargestellt:

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

- Krankheitsschwere (mittelschwer: ((PASI ≥ 10 oder BSA ≥ 10 %) und PASI ≤ 20 und BSA ≤ 20 %); schwer: (BSA > 20 % oder PASI > 20))

  Die Definition der Krankheitsschwere für die Subgruppenanalysen wurde a-priori in der CAIN457A2317-Studie festgelegt. Sie weicht von der Definition der Schweregrade (mittelschwer bis schwer), welche bei der Bildung der in diesem Dossier analysierten Subpopulation B zugrunde gelegt wurde, ab, da sie Patienten mit einem PASI oder BSA ab zehn statt größer als zehn in die Gruppe der mittelschwer Erkrankten einschließt. Da nach den Einschlusskriterien der CAIN457A2317-Studie nur Patienten mit einem PASI von mindestens zwölf eingeschlossen wurden, waren Patienten mit einem PASI oder BSA von genau zehn nicht Teil der Studienpopulation. Demzufolge steht die Definition der Krankheitsschwere für die Subgruppenanalyse nicht im Widerspruch zur Definition der Schweregrade, die für die Bildung der Subpopulationen herangezogen wurde.
- Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg)
- Vorherige Therapie mit Biologika (ja, nein)
- Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (ja, nein)
- Vorherige Therapie mit Biologika (anti-TNF) (ja, nein)
- Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) (ja,nein)
- Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika (ja, nein)
- Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika (ja, nein)
- Land
- Region (Asien und Afrika, Osteuropa, Nordamerika und Australien, Westeuropa)

Subgruppenanalysen für kategoriale Variablen wurden nur durchgeführt, wenn dies basierend auf der Anzahl an Ereignissen auf Ebene der gesamten zu analysierenden Hauptanalyse sinnvoll angesehen wurde bzw. die Anzahl der Ereignisse als ausreichend für die Anpassung der den Analysen zugrundeliegenden Modellen angesehen wurde.

Da gemäß Definition des G-BA für Subpopulation B alle Patienten mindestens eine Vortherapie haben mussten, die nicht angesprochen hat, kontraindiziert war oder nicht vertragen wurde, liegen zwei a-priori-definierte Subgruppenanalysen bereits in der Analyse der in diesem Dossier zu bewertenden Subpopulation vor. Sie werden hier nicht wiederholt. Dies betrifft die folgenden Subgruppen:

- Vorherige systemische Therapie (ja, nein)
- Vorherige Therapie mit Nicht-Biologika (ja, nein)

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

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppen-variable erweitert. Ein p-Wert < 0,2 zeigt einen Hinweis auf Interaktion an, ein p-Wert < 0,05 einen Beleg.

Die Detaildarstellung der Ergebnisse der einzelnen Subgruppen erfolgte bei Vorliegen eines Hinweises oder Belegs auf eine Interaktion (p-Wert des Interaktionstests < 0,2) in Abschnitt 4.3.1.3.2. Alle weiteren durchgeführten Analysen wurden in Modul 5 aufgeführt (siehe Modul 5 Volltexte für Modul 4 Quelle (41-43)).

Für den indirekten Vergleich lagen für die Methotrexat-Studie (M04-716) keine Subgruppenergebnisse vor, die in einem indirekten Vergleich zusammengefasst werden konnten. Dementsprechend werden keine Subgruppenanalysen der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.(24-27)Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

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

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7241): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

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

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

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

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Methodik des indirekten Vergleichs:

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Secukinumab wurde gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets und der vom G-BA festgelegten Definition für die Subpopulation A für folgende Population durchgeführt:

- Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und zuvor mit keiner konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden.

Aufgrund fehlender Datenverfügbarkeit wurde der indirekte Vergleich über die Gesamtpopulation der verfügbaren Secukinumab-Studien durchgeführt. Daher kann nicht sichergestellt werden, dass ausschließlich Patienten ohne vorherige konventionelle systemische Therapie im indirekten Vergleich berücksichtigt wurden. Ein indirekter Vergleich mit der vom G-BA definierten Population wird als Sensitivitätsanalyse nachberechnet und zum Stellungnahmeverfahren nachgereicht, da entsprechende Analysen aus den Novartis-Studien zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlagen.

Da für die Subpopulation A keine direkten Vergleichsstudien zur Beurteilung des therapeutischen Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien (patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zur Verfügung stehen, wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher angewandt (44).

Für Secukinumab-Studien standen nur Studien mit den Vergleichstherapien Placebo, Etanercept oder Ustekinumab zur Durchführung des indirekten Vergleichs zur Verfügung. Daher konnten nur diese Vergleichstherapien als mögliche Brückenkomparatoren gewählt werden. Diese wurden sowohl in den Suchkriterien der bibliographischen Literaturrecherche als auch in der Studienregistersuche berücksichtigt. Da für Methotrexat-Studien jedoch nur Placebo-kontrollierte Studien identifiziert werden konnten, wurde Placebo als Brückenkomparator gewählt.

Die systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche für Studien für einen indirekten Vergleich wurde wie in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschrieben durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A und Anhang 4-B beschrieben.

Die Studien CAIN457A2223 (9), CAIN457A2302 (45), CAIN457A2303 (45), CAIN457A2308 (46), und CAIN457A2309 (47) sind für eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse hinsichtlich der Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit methodisch geeignet (Abschnitt 4.2.5.3). Für den indirekten Vergleich mit den metaanalytischen Ergebnissen wurde die Studie M04-716 (10, 11) identifiziert.

Für binäre Endpunkte wurde ein Odds Ratio (OR) mit dazugehörigem Standardfehler (SE) und 95 % Konfidenzintervall (KI), wie nachfolgend beschrieben, berechnet:

$$OR_{BC} = \frac{OR_{AC}}{OR_{AB}} = exp(log(OR_{AC}) - log(OR_{AB}))$$

$$SE(\log(OR_{BC})) = \sqrt{SE(\log(OR_{AC}))^2 + SE(\log(OR_{AB}))^2}$$

$$95\%\ KI(OR_{BC}) = exp(log(OR_{BC}) \pm 1.96 \times SE(log(OR_{BC})))$$

OR_{AB} steht für das *Odds Ratio* der Behandlung B (Secukinumab) im Vergleich zu A (Placebo), während OR_{AC} das *Odds Ratio* für die Behandlung C (Methotrexat) im Vergleich zu A (Placebo) beschreibt. Folglich steht die Bezeichnung OR_{BC} für das Effektmaß des indirekten Vergleiches zwischen C (Methotrexat) und B (Secukinumab).

Analoge Berechnungen wurden für das relative Risiko (RR) durchgeführt.

Für die Berechnung der absoluten Risikodifferenz (RD) wurden die Berechnungen wie folgt vorgenommen:

$$RD_{BC} = RD_{AC} - RD_{AB}$$

$$SE(RD_{BC}) = \sqrt{SE(RD_{AC})^2 - SE(RD_{AB})^2}$$

$$95\%\ KI(RD_{BC}) = RD_{BC} \pm 1.96 \times SE(RD_{BC})$$

Für stetige Endpunkte wurde ein Mittelwertsdifferenz (MWD) mit entsprechenden 95 % Konfidenzintervall (KI), wie nachfolgend beschrieben berechnet:

$$MWD_{BC} = MWD_{AC} - MWD_{AB}$$

$$SE(MWD_{BC}) = \sqrt{SE(MWD_{AC})^2 + SE(MWD_{AB})^2}$$

$$95\%\ KI(MWD_{BC}) = MWD_{BC} \pm 1.96 \times SE(MWD_{BC})$$

Die Bezeichnung MWD_{AB} gibt die Mittelwertsdifferenz (MWD) für den Vergleich der Behandlungen A (Placebo) und B (Secukinumab) an. MWD_{AC} hingegen die Mittelwertsdifferenz der Behandlungen A (Placebo) und C (Methotrexat). MWD_{BC} steht für das Effektmaß des indirekten Vergleiches zwischen C (Methotrexat) und B (Secukinumab).

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Zur Berechnung des indirekten Vergleiches wurde SAS Version 9.2 und SAS Version 9.3 verwandt.

Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Evidenz:

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Secukinumab beinhalteten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat. Es konnten ausschließlich indirekte Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat durchgeführt werden. Dabei diente Placebo als Brückenkomparator. In Abwesenheit direkter Vergleiche konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden. Die Studien, die auf Seite von Secukinumab eingeschlossen werden, werden metaanalytisch zusammengefasst. Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle werden anhand von Forest-Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt eine Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des Chi^2-Tests auf Vorliegen von Heterogenität (Abschnitt 4.2.5.3).

Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen:

Sensitivitätsanalyse 1:

Um eine verbesserte Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studien CAIN457A2223 (9), CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 und der Studie M04-716 zu schaffen, wurde neben der Analyse der FAS-Population eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dabei wird für den indirekten Vergleich eine Subpopulationen als Sensitivitätsanalyse 1 nachberechnet, die in den Baseline-Charakteristika der Studienpopulation der Studie M04-716 entspricht und zum Stellungnahmeverfahren nachgereicht.

Sensitivitätsanalyse 2:

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Secukinumab wurde gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets und der vom G-BA festgelegten Definition für die Subpopulation A für folgende Population durchgeführt:

- Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und zuvor mit keiner konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden.

Aufgrund fehlender Datenverfügbarkeit wurde der indirekte Vergleich über die Gesamtpopulation der verfügbaren Secukinumab-Studien durchgeführt. Daher kann nicht sichergestellt werden, dass ausschließlich Patienten ohne vorherige konventionelle systemische Therapie im indirekten Vergleich berücksichtigt wurden. Ein indirekter Vergleich mit der vom G-BA definierten Population wird als Sensitivitätsanalyse nachberechnet und zum Stellungnahmeverfahren nachgereicht, da entsprechende Analysen aus den Novartis-Studien zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlagen.

Im indirekten Vergleich berücksichtigte Endpunkte:

Folgende Endpunkte konnten über die Meta-Analyse zusammengefasst werden und im indirekten Vergleich berücksichtigt werden:

- PASI 50
- PASI 75
- PASI 90
- PASI 100
- unerwünschte Ereignisse
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen)
- Veränderung der EQ-5D VAS
- Veränderung des DLQI

Im indirekten Vergleich nicht oder nur eingeschränkt berücksichtigte Endpunkte:

Einige Endpunkte wurden entweder nicht in allen Studien erhoben, wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben oder waren nicht publiziert. Diese können entweder nicht berücksichtigt oder nur mit Einschränkungen berücksichtigt werden, wie im Folgenden erläutert.

Zum Endpunkt Mortalität (Anzahl der Todesfälle) kann kein indirekter Vergleich berechnet werden, da in den Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2309 und M04-716 keine Todesfälle auftraten. In der Studie CAIN457A2303 kam es zu einem Todesfall während der Screening-Phase vor der ersten Studienmedikation und vor Zuteilung in die Behandlungsgruppen. In der Studie CAIN457A2308 kam es zu zwei Todesfällen. Diese traten allerdings nach dem hier relevanten Erhebungszeitpunkt (12 Wochen) auf und finden daher im indirekten Vergleich keine Berücksichtigung. Demzufolge wird die Anzahl der Todesfälle auch nicht in der Meta-Analyse berechnet.

Zum Endpunkt PASI-Score gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716, die für die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat herangezogen wurde, lediglich Angaben für den Zeitpunkt 16 Wochen. Rohdaten dieser Studie standen nicht zur Verfügung. Da der PASI-Score in den Studien für Secukinumab und Placebo für den Zeitpunkt 12 Wochen aber nicht für den Zeitpunkt 16 Wochen erhoben wurde und eine Vergleichbarkeit der Daten somit nicht mehr gegeben ist, kann in diesem Fall kein indirekter Vergleich berechnet werden. Demzufolge wird der PASI-Score auch nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt.

Für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit standen in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Informationen für den Zeitpunkt 16 Wochen zur Verfügung. In den Secukinumab-Studien wurden Endpunkte zur Nutzendimension Sicherheit nach 12 Wochen erhoben. Dennoch wird diesbezüglich eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Secukinumab-Studien, die in den indirekten Vergleich eingehen, berechnet. Im *Clinical Overview* des CTD von Secukinumab (12) finden sich Hinweise, daß ein potentieller Unterschied zwischen 12 und 16 Wochen bezüglich der Nutzendimension Sicherheit nicht eklatant ist und daher ein Vergleich legitim ist. In den im *Clinical Overview* des CTD dargestellten Secukinumab-Studien unterschied sich die Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der gesamten Behandlungsphase von 52 Wochen nicht von der Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der Induktionsphase (12). Desweiteren waren in der Behandlungsphase von 52 Wochen nicht mehr SOCs involviert als in der Behandlungsphase von 12 Wochen. Dennoch ist dieser Vergleich eventuell zu Ungunsten von Methotrexat verzerrt, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Bezüglich des Endpunkts Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse standen in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Informationen zu Infektionen und Infestationen zur Verfügung.

Zum Endpunkt EQ-5D gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 (Methotrexat versus Placebo) lediglich Angaben für der EQ-5D VAS. Rohdaten dieser Studie stehen nicht zur Verfügung. Die Einzelfragen können im indirekten Vergleich daher nicht berücksichtigt werden und werden demzufolge auch nicht in der Meta-Analyse berechnet. Desweiteren wurde der Endpunkt EQ-5D in der Studie CAIN457A2223 nicht erhoben. In die Meta-Analyse gehen für diesen Endpunkt demnach nur die Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 ein.

Zum Endpunkt DLQI gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Angaben zur Änderung des DLQI. Rohdaten dieser Studie standen nicht zur Verfügung. Responderanalysen können im indirekten Vergleich daher nicht berechnet werden und werden somit auch nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt.

Zum Endpunkt Psoriasis-Tagebuch gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 keine Angaben. Rohdaten dieser Studie standen nicht zur Verfügung. Daher kann dieser Endpunkt im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden und wird somit auch nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CAIN457A2303 (NCT01358578)	Ja	Ja	abgeschlossen	52 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg 50 mg Etanercept Placebo
CAIN457A2303E1 (NCT01544595)	Nein	Ja	abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)	52 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg
CAIN457A2304 (NCT01412944)	Ja	Ja	abgeschlossen	60 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 150 mg nur bei Schub[a] Secukinumab 300 mg Secukinumab 300 mg nur bei Schub[a]
CAIN457A2304E1 (NCT01640951)	Nein	Ja	laufend	bis zu 2 Jahren	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg
CAIN457A2307 (NCT01412944)	Ja	Ja	abgeschlossen	48 Wochen	Secukinumab 150 mg s. c. Secukinumab 10 mg/kg i. v.
CAIN457A2308 (NCT01555125)	Ja	Ja	laufend	12 Wochen + erweiterte Behandlungsphase bis Woche 24 + erweiterte Behandlungsphase bis Woche 208	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2309 (NCT01636687)	Ja	Ja	laufend	24 Wochen + erweiterte Behandlungsphase bis Woche 208 + Nachbeobachtung bis Woche 216	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2312 (NCT01806597)	Nein	Ja	laufend	16 Wochen + 80 Wochen Nachbeobachtung	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2313 (NCT01807240)	Nein	Ja	laufend	16 Wochen + 80 Wochen Nachbeobachtung	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2314 (NCT01900782)	Nein	Ja	abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)	24 Wochen + 8 Wochen Nachbeobachtung	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Etanercept Placebo

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CAIN457A2317 (NCT02074982)	Nein	Ja	laufend	52 Wochen + 52 Wochen Extension	Secukinumab 300 mg Ustekinumab 45 mg oder 90 mg je nach Gewicht
CAIN457ADE02 (EudraCT: 2013-002266-40)	Nein	Ja	laufend	52 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457ADE03 (NCT02362789)	Nein	Ja	laufend	52 Wochen	Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457ADE06 (EudraCT: 2014-005258-20)	Nein	Ja	laufend	24 Wochen	Secukinumab 300 mg Fumaderm®
CAIN457AFR01	Nein	Ja	laufend	16 Wochen	Secukinumab 300 mg
CAIN457AGB01 (NCT01961609)	Nein	Ja	laufend	24 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg
CAIN457AIT01 (NCT02394561)	Nein	Ja	laufend	72 Wochen	Secukinumab 300 mg Secukinumab 300 mg
a: Aktive Behandlung wurde nur gegeben, wenn ein Krankheitsschub auftrat. Ansonsten wurde mit Placebo behandelt.					

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

Stand der Information: 17.04.2015

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CAIN457A2102	andere Intervention (Secukinumab-Einmalgabe)
CAIN457A2103	andere Vergleichstherapie (Secukinumab i. v.)
CAIN457A2204	andere Intervention (Secukinumab-Einmalgabe)
CAIN457A2211	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457A2211E1	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2212	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457A2220	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457A2221	abgebrochene Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2223	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457A2225	andere Vergleichstherapie (es gibt keine Vergleichstherapie)
CAIN457A2302	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457A2302E1	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2303	andere Vergleichstherapie (Etanercept)
CAIN457A2303E1	abgebrochene Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2304	andere Vergleichstherapie (Secukinumab nur bei Schub)
CAIN457A2304E1	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2307	andere Vergleichstherapie (Secukinumab i. v.)
CAIN457A2308	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457A2309	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457A2312	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2313	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2314	abgebrochene Studie ohne Ergebnisse
CAIN457ADE02	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457ADE03	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457ADE06	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457AFR01	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457AGB01	andere Vergleichstherapie (nur Dosisvergleich)
CAIN457AIT01	laufende Studie ohne Ergebnisse

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.

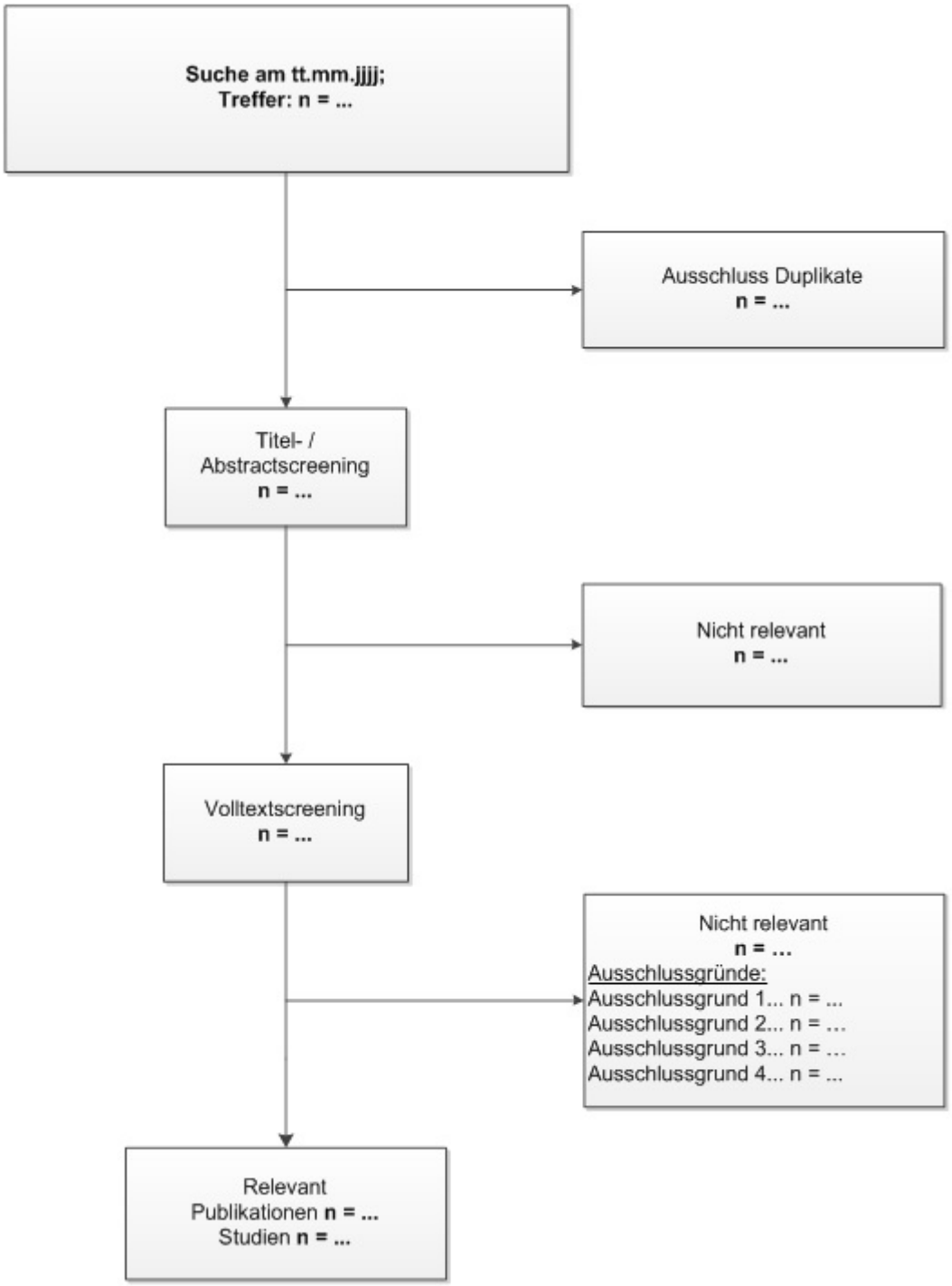


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

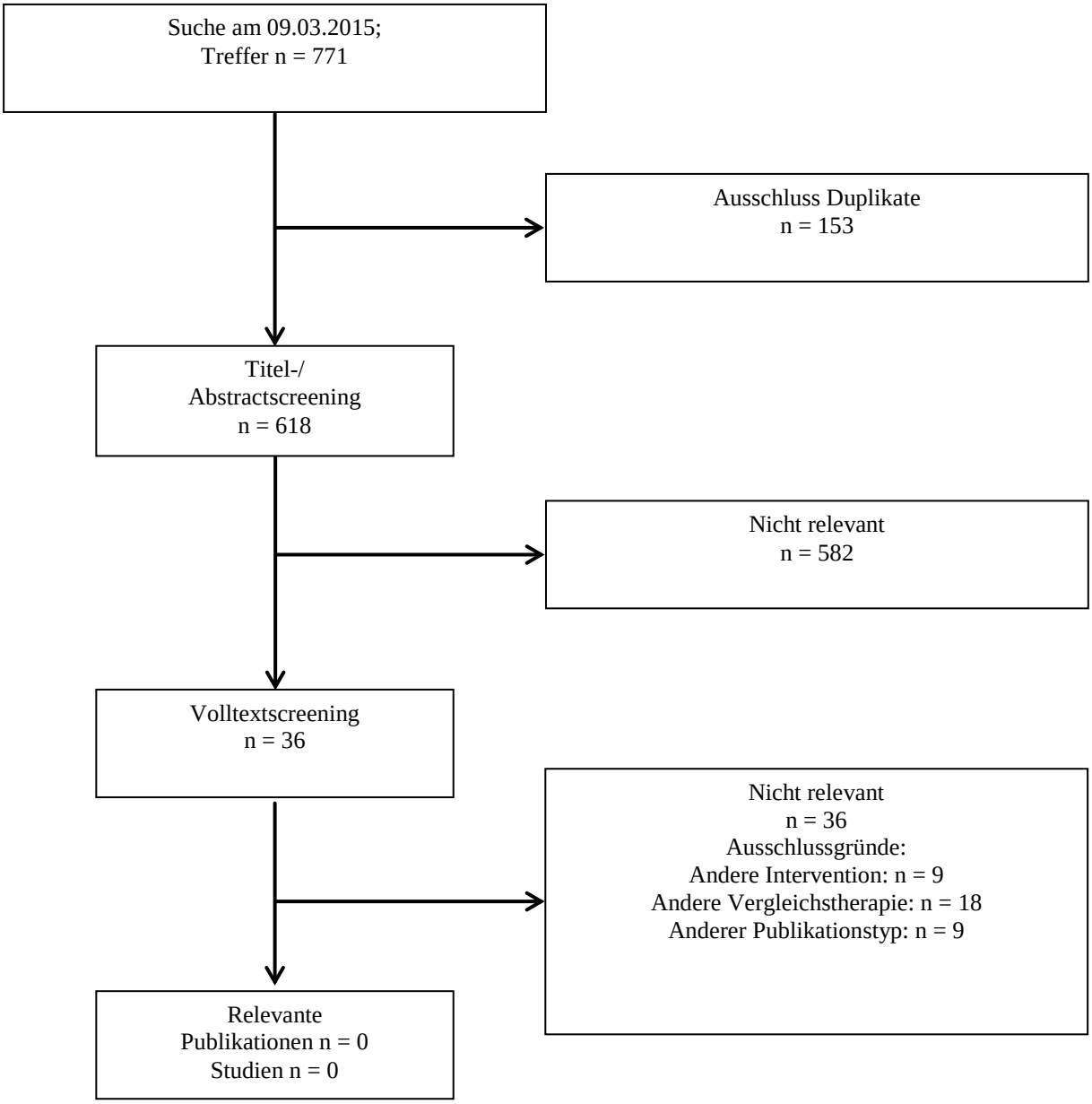


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Subpopulation A

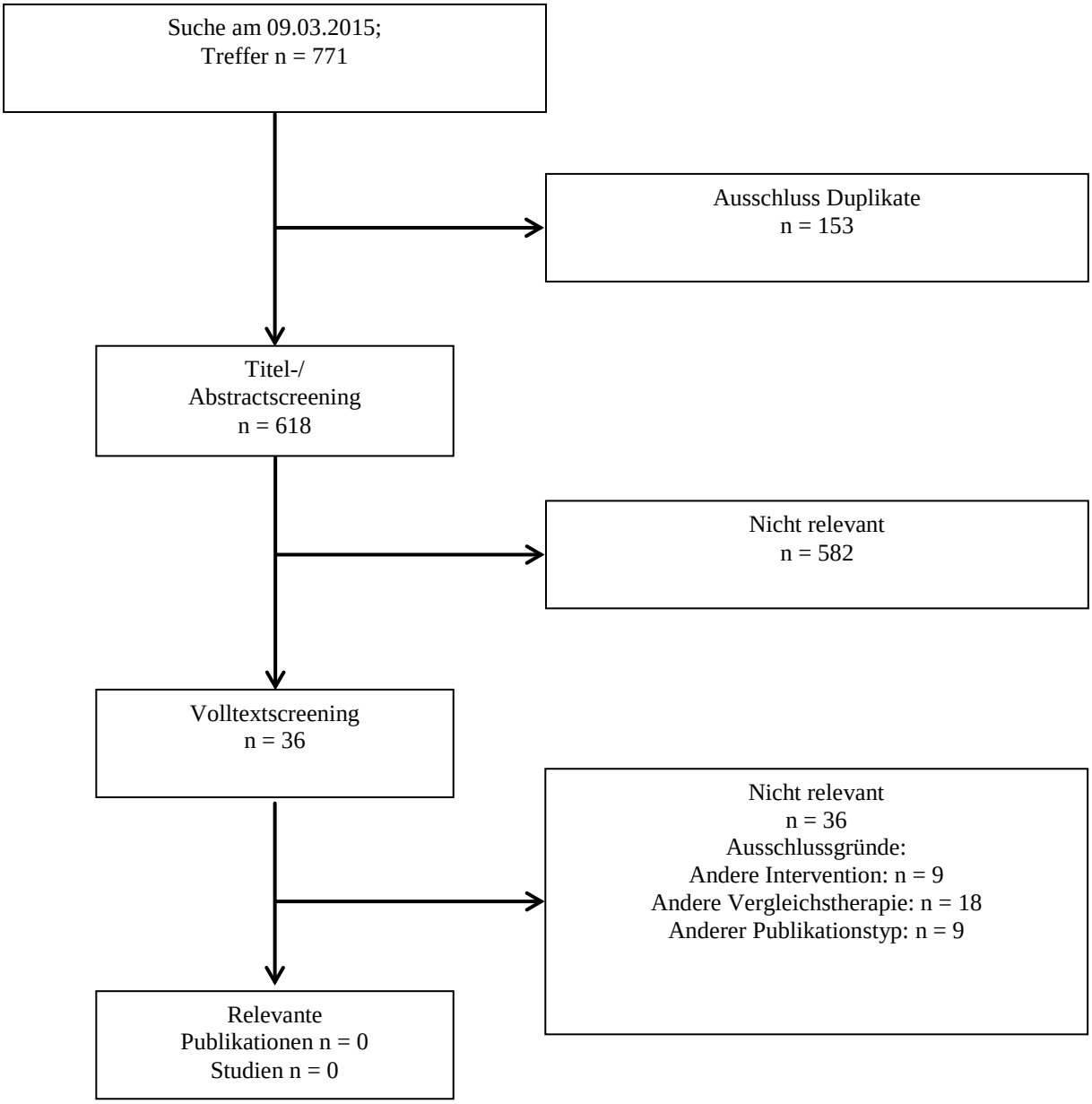


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Subpopulation B

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) 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 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
Subpopulation A				
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
Subpopulation B				
CAIN457A2317	clinicaltrials.gov NCT02074982 (48) ICTRP EUCTR2013-003434-32-NL (49) PharmNet.Bund 2013-003434-32(50) EU CTR 2013-003434-32 (51)	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. (Es werden keine Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse in den jeweiligen Studienregistern gelistet.)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 09.03.2015

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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 4-13: 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Subpopulation A						
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
Subpopulation B						
CAIN457A2317	Ja	ja	nein	ja (2)	clinicaltrials.gov NCT02074982 (48) ICTRP EUCTR2013-003434-32-NL (49) PharmNet.Bund 2013-003434-32 (50) EU CTR 2013-003434-32 (51)	nein

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

Für Subpopulation A wurden keine Studien eingeschlossen, sodass für diese Subpopulation keine Evidenz aus direkt vergleichenden Studien vorliegt. Ergebnisse für Subpopulation A aus einem indirekten Vergleich werden in Abschnitt 4.3.2.1 beschrieben. Daher werden im folgenden Abschnitt nur Ergebnisse für Subpopulation B dargestellt.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CAIN 457A 2317	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis	Secukinumab 300 mg (n = 337) Ustekinumab 45/90 mg (n = 339)	Screening: 1 - 4 Wochen Behandlungsphase 1: 16 Wochen Behandlungsphase 2: 36 Wochen Behandlungsphase 3: 52 Wochen für Secukinumab und bis zum Datenbankschluss für Ustekinumab	Weltweit in 25 Ländern: Australien (4 Zentren), Belgien (3 Zentren), Bulgarien (4 Zentren), Dänemark (1 Zentrum), **Deutschland (23 Zentren**), Estland (2 Zentren), Frankreich (4 Zentren), Griechenland (1 Zentrum) Großbritannien (8 Zentren) Israel (3 Zentren) Italien (2 Zentren), Kanada (4 Zentren), Korea (3 Zentren) Niederlande (5 Zentren), Norwegen (1 Zentrum), Österreich (4 Zentren), Portugal (5 Zentren), Slowakei (4 Zentren) Spanien (20 Zentren), Schweiz (1 Zentrum), Taiwan (2 Zentren), Türkei (2 Zentren), Ungarn (2 Zentren), Vereinigte Staaten von Amerika (26 Zentren) 02/2014 – 07/2015	Primär: PASI 90 Responder Patientenrelevant, sekundär: PASI 50 Responder PASI 75 Responder PASI 90 Responder PASI 100 Responder Zeit bis Erreichen von PASI 75 Zeit bis Erreichen von PASI 90 IGA mod 2011 IGA mod 2011 0 oder 1 Responder UE Gesamtheit aufgetretener UE EQ-5D Utility Items EQ-5D VAS DLQI DLQI 0 oder 1 Responder WPAI-PSO Psoriasis-Tagebuch (Schmerz, Juckreiz, Schuppung)

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab
CAIN 457 A2317	**Behandlungsphase 1:** Initialdosis: Secukinumab 300 mg s. c. in Woche 0, 1, 2 und 3 ab Woche 4: alle 4 Wochen Secukinumab 300 mg s. c.	**Behandlungsphase 1:** Initialdosis: Patienten mit einem KG ≤ 100 kg: Ustekinumab 45 mg s. c. in Woche 0 und 4 oder: Patienten mit einem KG > 100 kg: Ustekinumab 90 mg s. c. in Woche 0 und 4 danach: Patienten mit einem KG ≤ 100 kg: alle 12 Wochen Ustekinumab 45 mg s. c. oder: Patienten mit einem KG > 100 kg: alle 12 Wochen Ustekinumab 90 mg s. c.
	Behandlungsphase 2: alle 4 Wochen Secukinumab 300 mg	**Behandlungsphase 2:** Patienten mit einem KG ≤ 100 kg: alle 12 Wochen Ustekinumab 45 mg s. c. oder: Patienten mit einem KG > 100 kg: alle 12 Wochen Ustekinumab 90 mg s. c.
	Behandlungsphase 3: alle 4 Wochen Secukinumab 300 mg	**Behandlungsphase 3:** Patienten mit einem KG ≤ 100 kg: alle 12 Wochen Ustekinumab 45 mg s. c. oder: Patienten mit einem KG > 100 kg: alle 12 Wochen Ustekinumab 90 mg s. c.
Die Behandlungsphase 1 fand im Studienabschnitt von der Randomisierung bis Woche 16 statt, die Behandlungsphase 2 bis Woche 52 und die Behandlungsphase 3 fand unter Secukinumab bis Woche 104 und unter Ustekinumab bis zum Datenbankschluss statt. Danach endete die Behandlung mit Ustekinumab und Patienten unter Secukinumab konnten die Studie als Open-Label-Behandlung fortführen. Da Secukinumab und Ustekinumab nach unterschiedlichen Dosierungsschemata verabreicht werden, wurde zur Aufrechterhaltung der Verblindung ein Double-Dummy-Design eingesetzt. Secukinumab-Placebo und Ustekinumab-Placebo wurden so eingesetzt, dass die Behandlungsarme anhand der Dosierungsfrequenz identisch und nicht zu unterscheiden waren.		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (FAS)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CAIN457A2317	N	Alter (Jahre) (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Gewicht (kg) (MW ± SD)	Krankheits-schwere mittel-schwer/ schwer (%)	Zeit seit der ersten Diagnose (Jahre) (MW ± SD)
Studienpopulation – FAS						
Secukinumab 300 mg	336	45,2 ± 13,97	32,1/67,9	87,3 ± 19,94	28,0/72,0	19,6 ± 12,92
Ustekinumab 45/90 mg	339	44,6 ± 13,67	25,7/74,3	87,2 ± 22,11	29,5/70,5	16,1 ± 11,24
Gesamt	675	44,9 ± 13,81	28,9/71,1	87,3 ± 21,04	28,7/71,3	17,8 ± 12,22
Population der Hauptanalyse[a]– FAS						
Secukinumab 300 mg	164	43,5 ± 13,95	35,4 / 64,6	87,1 ± 20,81	26,8 / 73,2	18,8 ± 12,35
Ustekinumab 45/90 mg	149	44,4 ± 13,91	31,5 / 68,5	85,0 ± 21,28	30,9 / 69,1	17,0 ± 10,76
Gesamt	313	44,0 ± 13,92	33,5 / 66,5	86,1 ± 21,03	28,8 / 71,2	18,0 ± 11,64
Population der Sensitivitätsanalyse 1[b] - FAS						
Secukinumab 300 mg	86	44,3 ± 13,84	37,2 / 62,8	84,9 ± 19,44	22,1 / 77,9	20,4 ± 12,78
Ustekinumab 45/90 mg	80	44,3 ± 13,35	32,5 / 67,5	85,1 ± 21,64	27,5 / 72,5	17,4 ± 10,72
Gesamt	166	44,3 ± 13,56	34,9 / 65,1	85,0 ± 20,47	24,7 / 75,3	18,9 ± 11,89
Population der Sensitvitätsanalyse 2[c] - FAS						
Secukinumab 300 mg	154	43,9 ± 14,09	37,7 / 62,3	86,3 ± 20,80	26,0 / 74,0	19,2 ± 12,52
Ustekinumab 45/90 mg	143	44,2 ± 13,97	32,9 / 67,1	84,7 ± 21,51	31,5 / 68,5	16,9 ± 10,84
Gesamt	297	44,1 ± 14,01	35,4 / 64,6	85,5 ± 21,12	28,6 / 71,4	18,1 ± 11,77

a: Die zu bewertende Teilpopulation (Hauptanalyse) schließt folgende Patienten ein (FAS):
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

b: Die zu bewertende Teilpopulation (Sensitivitätsanalyse 1) schließt folgende Patienten ein (FAS):
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

c: Die zu bewertende Teilpopulation (Sensitivitätsanalyse 2) schließt folgende Patienten ein (FAS):
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (43) , Tabelle B-1, B-1-1, C-1-1, D-1-1

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CAIN457A2317	N	Alter (Jahre) (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Gewicht (kg) (MW ± SD)	Krankheits-schwere mittel-schwer/ schwer (%)	Zeit seit der ersten Diagnose (Jahre) (MW ± SD)
Studienpopulation – SAF						
Secukinumab 300 mg	335	45,1 ± 13,98	32,2 / 67,8	87,3 ± 19,95	28,1 / 71,9	19,6 ± 12,94
Ustekinumab 45/90 mg	336	44,6 ± 13,60	25,3 / 74,7	87,4 ± 22,09	29,5 / 70,5	16,1 ± 11,20
Gesamt	671	44,9 ± 13,78	28,8 / 71,2	87,4 ± 21,04	28,8 / 71,2	17,8 ± 12,22
Population der Hauptanalyse[a] – SAF						
Secukinumab 300 mg	163	43,5 ± 13,97	35,6 / 64,4	87,0 ± 20,85	27,0 / 73,0	18,8 ± 12,38
Ustekinumab 45/90 mg	148	44,6 ± 13,83	31,1 / 68,9	85,3 ± 21,16	31,1 / 68,9	17,0 ± 10,80
Gesamt	311	44,0 ± 13,89	33,4 / 66,6	86,2 ± 20,98	28,9 / 71,1	18,0 ± 11,67
Population der Sensitivitätsanalyse 1[b] - SAF						
Secukinumab 300 mg	86	44,3 ± 13,84	37,2 / 62,8	84,9 ± 19,44	22,1 / 77,9	20,4 ± 12,78
Ustekinumab 45/90 mg	79	44,5 ± 13,19	31,6 / 68,4	85,5 ± 21,41	27,8 / 72,2	17,4 ± 10,79
Gesamt	165	44,4 ± 13,49	34,5 / 65,5	85,2 ± 20,35	24,8 / 75,2	19,0 ± 11,92
Population der Sensitvitätsanalyse 2[c] - SAF						
Secukinumab 300 mg	153	43,9 ± 14,11	37,9 / 62,1	86,2 ± 20,84	26,1 / 73,9	19,2 ± 12,55
Ustekinumab 45/90 mg	142	44,4 ± 13,89	32,4 / 67,6	84,9 ± 21,38	31,7 / 68,3	17,0 ± 10,87
Gesamt	295	44,1 ± 13,98	35,3 / 64,7	85,6 ± 21,08	28,8 / 71,2	18,1 ± 11,80

a: Die zu bewertende Teilpopulation (Hauptanalyse) schließt folgende Patienten ein (SAF):
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

b: Die zu bewertende Teilpopulation (Sensitivitätsanalyse 1) schließt folgende Patienten ein (SAF):
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

c: Die zu bewertende Teilpopulation (Sensitivitätsanalyse 2) schließt folgende Patienten ein (SAF):
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-1, B-1-1, C-1-1, D-1-1

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

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

Bei der Studie CAIN457A2317 handelte es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Studie im Parallelgruppen-Design. Ziel der Studie war es, die Überlegenheit von Secukinumab 300 mg im Vergleich zu Ustekinumab 45/90 mg basierend auf dem Anteil der PASI 90 Responder zu Woche 16 zu zeigen.

In die Studie wurden männliche und weibliche Patienten ab 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Die Diagnose der chronischen Plaque-Psoriasis musste mindestens sechs Monate vor der Randomisierung gestellt worden sein. Zum Zeitpunkt der Randomisierung musste eine mittelschwere bis schwere Erkrankung vorliegen, die durch das gleichzeitige Vorliegen der folgenden drei Kriterien gekennzeichnet war:

- PASI-Score von mindestens 12
- IGA mod 2011-Score von mindestens 3 (auf einer Skala von 0 bis 4)
- betroffene BSA von mindestens 10 % der gesamten Körperoberfläche.

Die Vorbehandlung der betrachteten Patienten zählte ebenfalls zu den Haupteinschlusskriterien in die Studie. Es wurden nur diejenigen Patienten eingeschlossen, die unzureichend mit topischen Therapien, Phototherapie oder systemischen Therapien behandelt wurden.

Eingeschlossene Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Interventionsarme (Secukinumab 300 mg oder Ustekinumab 45/90 mg) randomisiert. Die Patienten des Secukinumab-Arms erhielten in der ersten Behandlungsphase 300 mg subkutan injiziertes Secukinumab einmal wöchentlich über vier Wochen als Induktionstherapie und danach alle vier Wochen als Erhaltungstherapie. Die Erhaltungstherapie wurde auch in der zweiten Behandlungsphase weitergeführt. Die dritte Behandlungsphase ist noch nicht beendet und dauert bis zur Woche 104. Während dieser Phase erhalten Patienten weiterhin alle vier Wochen 300 mg Secukinumab und können nach Datenbankschluss in die Open-Label-Phase übergehen, welche ein Teil von Behandlungsphase 3 ist.

Den Patienten des aktiven Vergleichsarms wurden in der ersten Behandlungsphase als vierwöchige Induktionstherapie gewichtsabhängig 45 mg bzw. 90 mg Ustekinumab in Woche null und vier subkutan injiziert. Anschließend erhielten sie alle zwölf Wochen 45 mg bzw. 90 mg Ustekinumab. Dieses Behandlungsschema wurde auch in der zweiten Behandlungsphase weiter geführt. Die dritte Behandlungsphase ist noch nicht beendet und dauert für Patienten unter Ustekinumab bis zum Datenbankschluss an. Während dieser Phase erhalten Patienten weiterhin alle zwölf Wochen 45 mg bzw. 90 mg Ustekinumab. Patienten mit einem Körpergewicht von höchstens 100 kg oder weniger bekamen an jedem Behandlungstag jeweils eine Injektion mit 45 mg Ustekinumab und eine Placebo-Injektion. Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg erhielten zwei Injektionen mit jeweils 45 mg Ustekinumab. Die Dosierung unter Ustekinumab wurde gemäß Fachinformation, den Empfehlungen der deutschen Leitlinie und entsprechend der medizinischen Praxis verabreicht (14, 16). Zur Gewährleistung der Verblindung erhielten alle Patienten des Ustekinumab-Arms zudem Placebo-Injektionen, sodass die Häufigkeit und Zeitpunkte der verabreichten Injektionen in beiden Interventionsarmen gleich waren. Zudem trugen die Patienten eine Maske, sodass sie die verwendeten Spritzen nicht sehen konnten

Es wurden Daten zur Mortalität (Anzahl Todesfälle), Morbidität (PASI, IGA mod 2011), Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse und Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse) und zur Lebensqualität (EQ-5D, DLQI, Psoriasis-Tagebuch) erhoben. Die Studiendauer der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch laufenden Studie beträgt 104 Wochen.

Zwischen den Studienarmen Secukinumab 300 mg und Ustekinumab lagen keine relevanten Unterschiede in den Charakteristika der Studienpopulationen vor. Die Studiengruppen der zu bewertenden Teilpopulation waren hinsichtlich der Patientencharakteristika mit der randomisierten Population vergleichbar (Tabelle 4-16).

Die Studie wurde zu 25 % in deutschen Studienzentren durchgeführt. Die Ergebnisse auf Länderebene sind vergleichbar mit denen der gesamten Population (Abschnitt 4.3.1.3.2). Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder pharmakokinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Studienpopulation und deutsche Zielpopulation sind im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Gewicht und Dauer der Erkrankung strukturgleich, wie aus dem Abgleich der Patientencharakteristika der Studie mit denen des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest, dem weltweit größten Psoriasis-Register, hervorgeht (siehe Tabelle 4-16, Tabelle 4-17 und Quelle (38)). Des Weiteren wurden die empfohlenen Diagnose- und Behandlungsrichtlinien der deutschen Leitlinie berücksichtigt (14). Die Vergleichstherapie Ustekinumab wurde zulassungsgemäß verabreicht. Die gemäß Zulassung vorausgesetzten Vortherapien wurden in den Ein- und Ausschlusskriterien der für die Bewertung des Zusatznutzens definierten Analysepopulation berücksichtigt. Daher sind die Ergebnisse grundsätzlich 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 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CAIN457A2317	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde in der Studie CAIN457A2317 als niedrig eingeschätzt, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung vorlag, es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab und die Studienbehandlung für Patient und Behandler vollständig verblindet durchgeführt wurde.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität		Sicherheit und Verträglichkeit				Lebensqualität		
		PASI	IGA mod 2011	UE	SUE	Studien-abbrüche aufgrund von UE	Gesamtheit aufgetretener UE	EQ-5D	DLQI	Psoriasis Tage-buch
CAIN 457 A2317	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Todesfälle

Studie	Operationalisierung
CAIN457A2317	**Gesamtmortalität (Todesfälle)** Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschter (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA kodiert. Folgende Ereignisse wurden analysiert und berichtet: • Inzidenz von Todesfällen zu Woche 24

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAIN457A2317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie CAIN457A2317 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Prüfarzt) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht vorliegen. Die Feststellung eines Todesfalles ist objektiv möglich. Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse und Todesfälle waren im Prüfplan a priori definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (20).

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

In der Studie CAIN457A2317 traten bis zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung weder unter Secukinumab noch unter Ustekinumab Todesfälle auf.

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.

Da der Bewertung nur eine RCT zum direkten Vergleich zwischen Secukinumab und Ustekinumab zugrunde liegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.2 PASI – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von PASI

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>CAIN457A2317</td><td>
Der PASI ist ein Index zur Ermittlung des Schweregrades von Psoriasis-Erkrankungen (23, 24). Die einzelnen PASI-Responseraten verdeutlichen die prozentuale Verbesserung (75 %, 90 % oder 100 %) der Psoriasis-Symptome. Eine PASI Response wird gemäß Leitlinie als Therapieziel angestrebt.

Rötung (Erythem), Dicke (Plaque-Erhebung, Induration) bzw. Schuppung (Desquamation) werden jeweils für die Körperregionen Kopf (einschließlich Nacken), Rumpf, Arme und Beine vom Prüfarzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet.

Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Dazu wird im ersten Schritt der Anteil der betroffenen Körperoberfläche in einen Score (Wert null bis sechs) übersetzt:
<table>
<tr><th>Betroffene Hautoberfläche in %</th><th>Wert</th></tr>
<tr><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>< 10</td><td>1</td></tr>
<tr><td>10-29</td><td>2</td></tr>
<tr><td>30-49</td><td>3</td></tr>
<tr><td>50-69</td><td>4</td></tr>
<tr><td>70-89</td><td>5</td></tr>
<tr><td>90-100</td><td>6</td></tr>
</table>
Die Punkte (0-4) aus der Symptombewertung (Rötung, Dicke, Schuppung) wird 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 Werte multipliziert. Die Summe der vier resultierenden Werte ergibt den gesamten PASI-Score.

Der PASI-Score kann Werte von 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) bis maximal 72 erreichen. Eine Verringerung des PASI-Scores entspricht somit einer Verbesserung der Erkrankung.

Die Erhebung des PASI erfolgte zu jeder geplanten Visite. In die folgenden Auswertungen gehen die Erhebungen zu Woche 0 (Randomisierung) und Woche 24 ein.

Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:

• Veränderung des PASI-Scores zu Woche 24:
Mittlere Änderung des PASI von Baseline zu Woche 24.

• Anzahl PASI 75, 90 und 100 Responder:
Anzahl Patienten mit einer Verbesserung der PASI-Scores um mindestens 75 %, 90 % bzw. 100 % von Baseline zu Woche 24.

• Anzahl Patienten mit Krankheitsschub zu Woche 24:
Anzahl Patienten zu Woche 24, bei denen sich die maximale PASI Verbesserung, die sie seit Studienbeginn erreichten, wieder um mehr als 50 % reduziert hat

• Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 und 90 Response:
Mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Regression Model wurden Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet. Kaplan-Meier-Kurven wurden für jede Behandlungsgruppe erstellt.
</td></tr>
</table>

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
CAIN457A2317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie CAIN457A2317 wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum PASI als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Prüfarzt) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht vorliegen.

Die Kriterien für die in den PASI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome waren im Prüfplan a priori definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (20).

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

Zusammenfassung der Ergebnisse zum PASI

In der Hauptanalyse wurde bis Woche 24 unter Secukinumab eine signifikant stärkere Reduktion des PASI-Scores beobachtet als unter Ustekinumab. Patienten erreichten unter Secukinumab zu Woche 24 statistisch signifikant häufiger eine PASI 75 und PASI 90 Response als Patienten unter Ustekinumab. Des Weiteren wurde unter Secukinumab häufiger eine PASI 100 Response erreicht, welche bezogen auf das Odds Ratio und die Risikodifferenz statistisch signifikant war. Das Ergebnis des Relativen Risikos unterstützt diese Aussage. Eine PASI 75 und eine PASI 90 Response wurden zudem im Verlauf der Studie unter Secukinumab signifikant früher erreicht als unter Ustekinumab. Der Unterschied zeigte sich für die PASI 75 Response bereits nach einer Woche und für die PASI 90 Response bereits nach zehn Tagen. Unter Secukinumab profitierten somit signifikant mehr Patienten und erreichten das Therapieziel PASI 75 Response früher und häufiger als unter Ustekinumab. Die Ergebnisse zur PASI 90 Response und PASI 100 veranschaulichen zudem, dass Patienten unter Secukinumab häufiger eine fast vollständige (PASI 90 Response) bzw. eine vollständige Symptomfreiheit (PASI 100 Response) der Haut erlangten als unter Ustekinumab. Diese Unterschiede zeigten eine nachhaltige und stabile Verbesserung der Krankheitssymptomatik.

Unter beiden Therapien wurden nur sehr wenige Krankheitsschübe beobachtet. Das Risiko für einen Krankheitsschub war dabei vergleichbar gering.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 zeigen vergleichbare Ergebnisse, sind jedoch aufgrund der kleinen Populationsgröße teilweise nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 sind bezogen auf die statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab identisch mit den Ergebnissen der Hauptanalyse. Die Ergebnisse beider Sensitivitätsanalysen unterstützen somit die Aussagen, die zur Hauptanalyse gemacht wurden.

PASI-Score

Tabelle 4-24: Ergebnisse für PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
PASI-Score				
Woche 24				
N'	158	140		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	23,07 (0,76)	21,83 (0,65)		
Mittlere Veränderung (SE)	-20,72 (0,34)	-19,59 (0,36)	-1,14 [-2,01; -0,27]	0,011

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Morbidität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43) , Tabelle B-3-1-1

In der Hauptanalyse konnte der PASI-Score bis Woche 24 unter Secukinumab stärker reduziert werden als unter Ustekinumab. Der Unterschied zu Woche 24 war statistisch signifikant und entspricht einer signifikant stärkeren Verbesserung der Krankheits-symptomatik und der Krankheitsschwere unter Secukinumab (Tabelle 4-24).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
PASI-Score				
Woche 24				
N'	81	76		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	22,90 (1,01)	21,61 (0,82)		
Mittlere Veränderung (SE)	-19,80 (0,57)	-18,77 (0,57)	-1,03 [-2,40; 0,34]	0,139

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Morbidität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-3-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 konnte der PASI-Score bis Woche 24 unter Secukinumab stärker reduziert werden als unter Ustekinumab. Die Größe des Unterschieds in der Sensitivitätsanalyse 1 war mit der der Hauptanalyse vergleichbar, jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-26: Ergebnisse für PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
PASI-Score				
Woche 24				
N'	148	134		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	23,17 (0,79)	21,79 (0,66)		
Mittlere Veränderung (SE)	-20,71 (0,36)	-19,52 (0,38)	-1,19 [-2,10; -0,27]	0,011

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Morbidität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-3-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 konnte der PASI-Score bis Woche 24 unter Secukinumab stärker reduziert werden als unter Ustekinumab. Der Unterschied zu Woche 24 war statistisch signifikant und entspricht einer signifikant stärkeren Verbesserung der Krankheits-symptomatik und der Krankheitsschwere unter Secukinumab (Tabelle 4-26).

PASI 75 Response

Tabelle 4-27: Ergebnisse für PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
N'	163	148			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	147 (90,18)	121 (81,76)	2,07 [1,06; 4,05] 0,034	1,10 [1,01; 1,21] 0,035	0,08 [0,01; 0,16] 0,032

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-3-1-2

In der Hauptanalyse konnte unter Secukinumab zu Woche 24 ein statistisch signifikant höherer Anteil an PASI 75 Respondern beobachtet werden als unter Ustekinumab. Dies belegt eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere (Tabelle 4-27).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
N'	86	79			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	72 (83,72)	63 (79,75)	1,32 [0,59; 2,96] 0,493	1,05 [0,91; 1,21] 0,511	0,04 [-0,08; 0,16] 0,509

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesporchen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-3-1-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 konnte unter Secukinumab zu Woche 24 ein höherer Anteil an PASI 75 Respondern beobachtet werden als unter Ustekinumab. Die Größe des Unterschieds in der Sensitivitätsanalyse 1 war mit der der Hauptanalyse vergleichbar, jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
N'	153	142			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	137 (89,54)	115 (80,99)	2,02 [1,03; 3,97] 0,041	1,11 [1,00; 1,22] 0,041	0,09 [0,00; 0,17] 0,038

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-3-1-2

In der Sensitivitätsanalyse 2 konnte unter Secukinumab zu Woche 24 ein statistisch signifikant höherer Anteil an PASI 75 Respondern beobachtet werden als unter Ustekinumab. Dies belegt eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere (Tabelle 4-29).

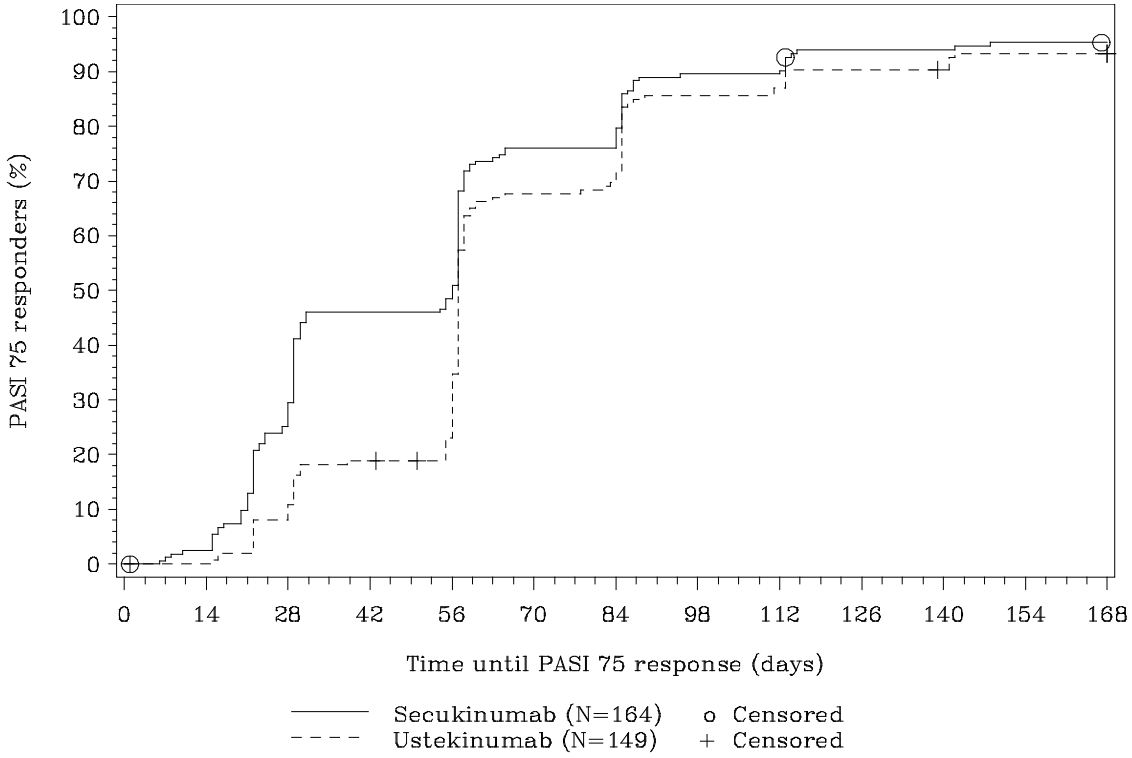
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
N'	164	149		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	95,32 (1,68)	93,34 (2,09)	1,40 [1,11; 1,76]	0,005

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox Regressionsmodell)
SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-3-1-5



Patienten unter Risiko (Secukinumab/Ustekinumab): Tag 0: 164/149, Tag 14: 159/148, Tag 28: 115/132, Tag 42: 88/120, Tag 56: 80/95, Tag 70: 39/47, Tag 84: 33/41, Tag 98: 17/21, Tag 112: 16/19, Tag 126: 9/14, Tag 140: 9/13, Tag 154: 7/9, Tag 168: 6/7

Logrank-Test: p-Wert = 0,007

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.
Quelle: Zusatzanalyse (41), Abbildung B-3-1-1

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Erreichen von einer PASI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

In der Hauptanalyse erreichten die Studienteilnehmer unter Secukinumab im Verlauf der Studie eine PASI 75 Response nicht nur signifikant häufiger, sondern sprachen auch statistisch signifikant früher auf die Therapie an (Tabelle 4-30). Dies konnte bereits nach einer Woche beobachtet werden und belegt eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die schnelle Verbesserung der Krankheitssymptomatik und Krankheitsschwere (Abbildung 4-4).

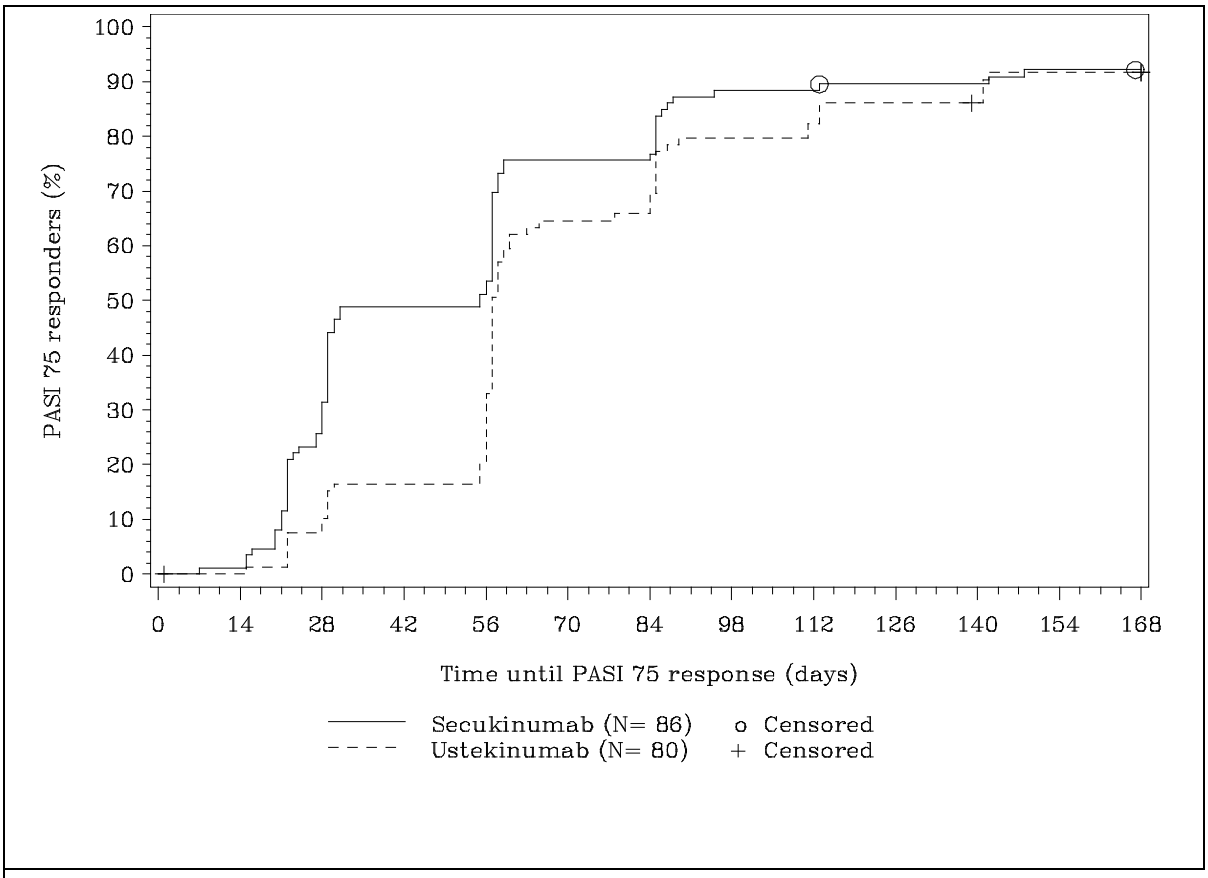
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
N'	86	80		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	92,15 (2,95)	91,65 (3,18)	1,47 [1,06; 2,03]	0,020

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox Regressionsmodell)
SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-3-1-5



Patienten unter Risiko (Secukinumab/Ustekinumab): Tag 0: 86/80, Tag 14: 85/79, Tag 28: 59/71, Tag 42: 44/66, Tag 56: 40/53, Tag 70: 21/28, Tag 84: 20/24, Tag 98: 10/16, Tag 112: 10/14, Tag 126: 8/11, Tag 140: 8/10, Tag 154: 6/6, Tag 168: 5/4

Logrank-Test: p-Wert = 0,034

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.
Quelle: Zusatzanalyse (41), Abbildung C-3-1-1

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Erreichen von einer PASI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

In der Sensitivitätsanalyse 1 erreichten die Studienteilnehmer unter Secukinumab im Verlauf der Studie eine PASI 75 Response nicht nur signifikant häufiger, sondern sprachen auch statistisch signifikant früher auf die Therapie an (Tabelle 4-31). Dies konnte bereits nach einer Woche beobachtet werden und belegt eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die schnelle Verbesserung der Krankheitssymptomatik und Krankheitsschwere (Abbildung 4-5).

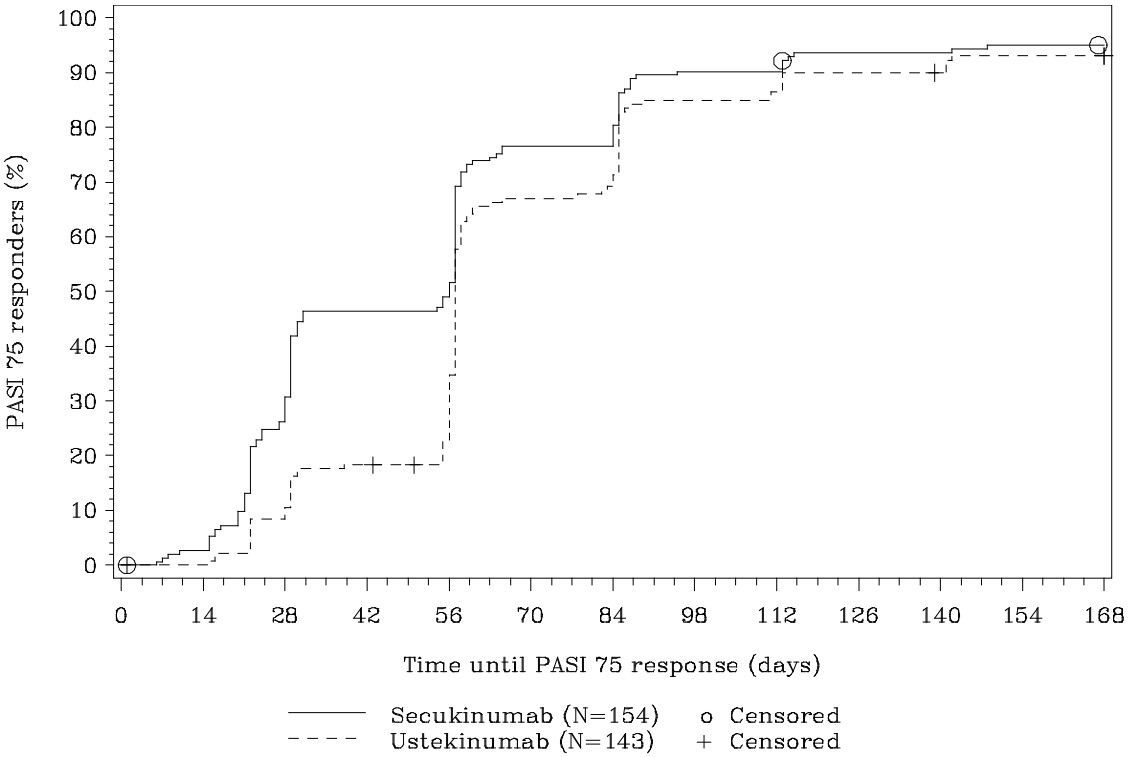
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
N'	154	143		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	95,01 (1,79)	93,05 (2,18)	1,44 [1,13; 1,82]	0,003

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox Regressionsmodell)
SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-3-1-5



Patienten unter Risiko (Secukinumab/Ustekinumab): Tag 0: 154/143, Tag 14: 149/142, Tag 28: 106/127, Tag 42: 82/116, Tag 56: 74/91, Tag 70: 36/46, Tag 84: 30/40, Tag 98: 15/21, Tag 112: 15/19, Tag 126: 9/14, Tag 140: 9/13, Tag 154: 7/9, Tag 168: 6/7

Logrank-Test: p-Wert = 0,005

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).
Quelle: Zusatzanalyse (42), Abbildung D-3-1-1

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Erreichen von einer PASI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

In der Sensitivitätsanalyse 2 erreichten die Studienteilnehmer unter Secukinumab im Verlauf der Studie eine PASI 75 Response nicht nur signifikant häufiger, sondern sprachen auch statistisch signifikant früher auf die Therapie an (Tabelle 4-32). Dies konnte bereits nach einer Woche beobachtet werden und belegt eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die schnelle Verbesserung der Krankheitssymptomatik und Krankheitsschwere (Abbildung 4-6).

PASI 90 Response

Tabelle 4-33: Ergebnisse für PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
N'	163	148			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	126 (77,30)	95 (64,19)	1,94 [1,17; 3,21] 0,010	1,20 [1,04; 1,39] 0,013	0,13 [0,03; 0,23] 0,011

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-3-1-3

In der Hauptanalyse wurde unter Secukinumab zu Woche 24 ein statistisch signifikant höherer Anteil an PASI 90 Respondern beobachtet als unter Ustekinumab. Dies belegt eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere (Tabelle 4-33).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
N'	86	79			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	62 (72,09)	46 (58,23)	1,92 [0,98; 3,76] 0,056	1,24 [0,99; 1,56] 0,067	0,14 [-0,01; 0,28] 0,060

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-3-1-3

In der Sensitivitätsanalyse 1 wurde unter Secukinumab zu Woche 24 ein höherer Anteil an PASI 90 Respondern beobachtet als unter Ustekinumab. Die Größe des Unterschieds in der Sensitivitätsanalyse 1 war mit der der Hauptanalyse vergleichbar, jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-35: Ergebnisse für PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
N'	153	142			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	118 (77,12)	90 (63,38)	1,98 [1,18; 3,31] 0,010	1,22 [1,05; 1,42] 0,011	0,14 [0,03; 0,24] 0,009

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-3-1-3

In der Sensitivitätsanalyse 2 wurde unter Secukinumab zu Woche 24 ein statistisch signifikant höherer Anteil an PASI 90 Respondern beobachtet als unter Ustekinumab. Dies belegt eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere (Tabelle 4-35).

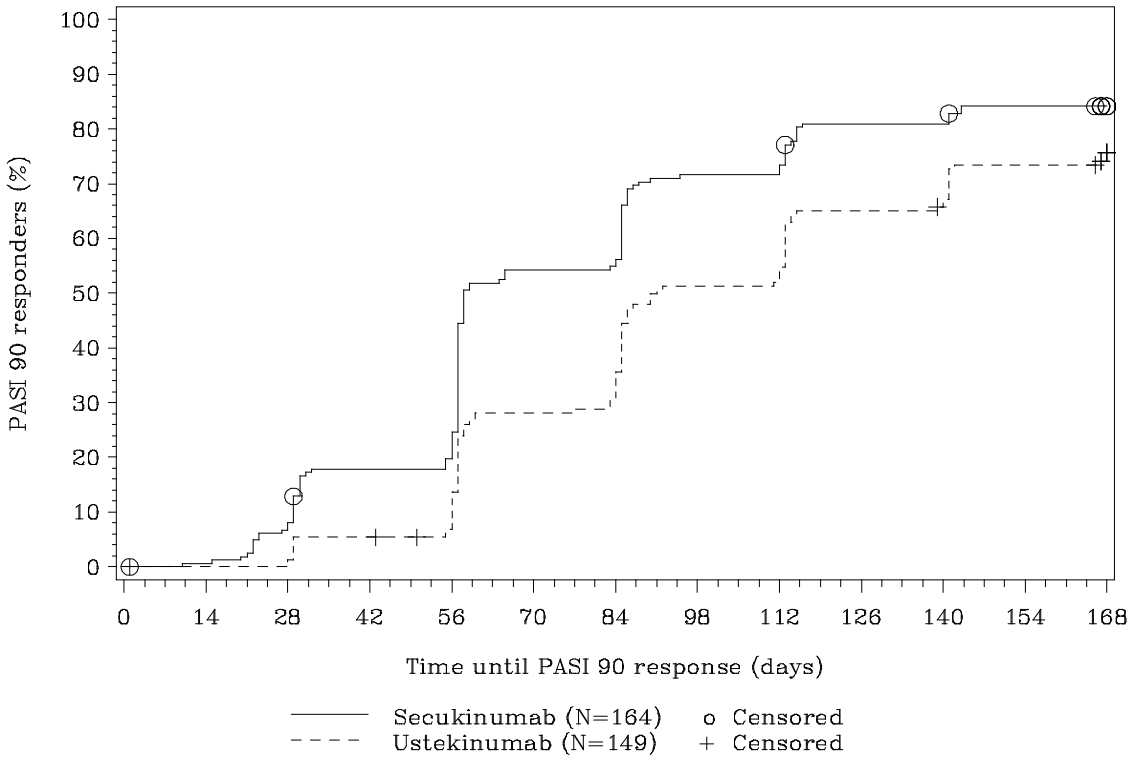
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
N'	164	149		
K-M Schätzer (%) an PASI 90 Respondern zu Woche 24 (SE)	84,17 (2,89)	75,66 (3,58)	1,54 [1,20; 1,98]	0,001

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-3-1-6



Patienten unter Risiko (Secukinumab/Ustekinumab): Tag 0: 164/149, Tag 14: 162/148, Tag 28: 150/146, Tag 42: 133/140, Tag 56: 122/126, Tag 70: 74/105, Tag 84: 71/94, Tag 98: 46/71, Tag 112: 43/66, Tag 126: 30/51, Tag 140: 30/47, Tag 154: 24/38, Tag 168: 17/29

Logrank-Test: p-Wert = 0,001

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.
Quelle: Zusatzanalyse (43), Abbildung B-3-1-2

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Erreichen von einer PASI 90 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

In der Hauptanalyse erreichten Studienteilnehmer unter Secukinumab im Verlauf der Studie eine PASI 90 Response nicht nur signifikant häufiger, sondern sprachen auch statistisch signifikant früher auf die Therapie an (Tabelle 4-36). Dies konnte bereits nach etwa zehn Tagen beobachtet werden und belegt eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die schnelle Verbesserung der Krankheitssymptomatik und Krankheitsschwere (Abbildung 4-7).

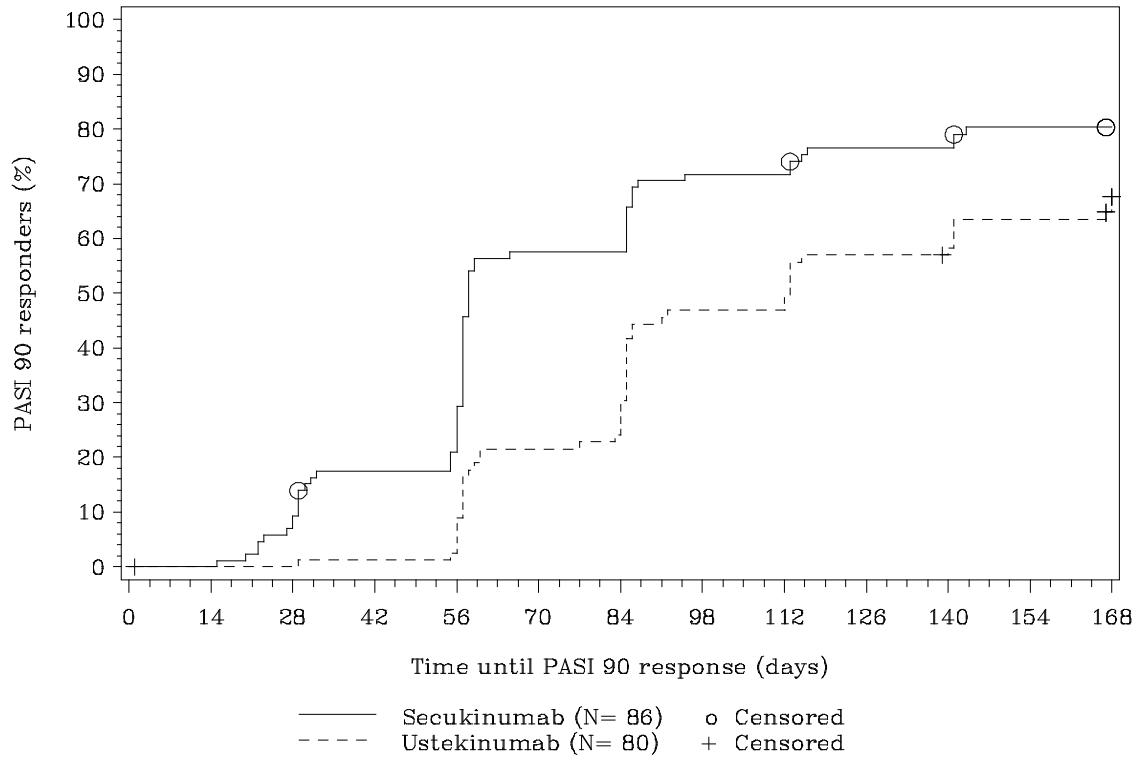
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
N'	86	80		
K-M Schätzer (%) an PASI 90 Respondern zu Woche 24 (SE)	80,32 (4,36)	67,60 (5,32)	1,76 [1,24; 2,51]	0,002

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-3-1-6



Patienten unter Risiko (Secukinumab/Ustekinumab): Tag 0: 86/80, Tag 14: 86/79, Tag 28: 78/79, Tag 42: 70/78, Tag 56: 60/72, Tag 70: 36/62, Tag 84: 36/55, Tag 98: 24/42, Tag 112: 24/40, Tag 126: 19/34, Tag 140: 19/32, Tag 154: 15/28, Tag 168: 12/20

Logrank-Test: p-Wert = 0,003

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.
Quelle: Zusatzanalyse (41), Abbildung C-3-1-2

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Erreichen von einer PASI 90 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

In der Sensitivitätsanalyse 1 erreichten Studienteilnehmer unter Secukinumab im Verlauf der Studie eine PASI 90 Response nicht nur signifikant häufiger, sondern sprachen auch statistisch signifikant früher auf die Therapie an (Tabelle 4-37). Dies konnte bereits nach zwei Wochen beobachtet werden und belegt eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die schnelle Verbesserung der Krankheitssymptomatik und Krankheitsschwere (Abbildung 4-8).

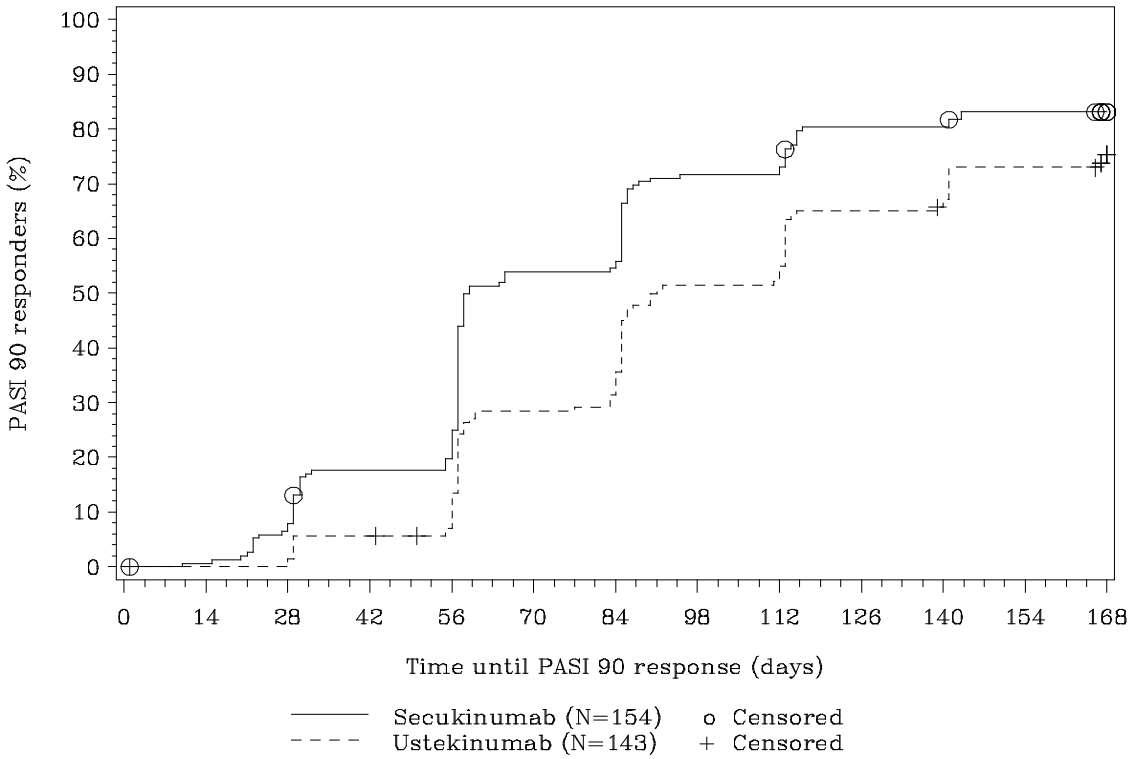
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
N'	154	143		
K-M Schätzer (%) an PASI 90 Respondern zu Woche 24 (SE)	83,12 (3,06)	75,33 (3,67)	1,51 [1,17; 1,96]	0,002

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-3-1-6



Patienten unter Risiko (Secukinumab/Ustekinumab): Tag 0: 154/143, Tag 14: 152/142, Tag 28: 141/140, Tag 42: 125/134, Tag 56: 114/121, Tag 70: 70/100, Tag 84: 67/90, Tag 98: 43/68, Tag 112: 41/63, Tag 126: 29/49, Tag 140: 29/45, Tag 154: 24/37, Tag 168: 17/28

Logrank-Test: p-Wert = 0,002

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).
Quelle: Zusatzanalyse (42), Abbildung D-3-1-2

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Erreichen von einer PASI 90 Reponse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

In der Sensitivitätsanalyse 2 erreichten Studienteilnehmer unter Secukinumab im Verlauf der Studie eine PASI 90 Response nicht nur signifikant häufiger, sondern sprachen auch statistisch signifikant früher auf die Therapie an (Tabelle 4-38). Dies konnte bereits nach etwa zehn Tagen beobachtet werden und belegt eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die schnelle Verbesserung der Krankheitssymptomatik und Krankheitsschwere (Abbildung 4-9).

PASI 100 Response

Tabelle 4-39: Ergebnisse für PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
N'	163	148			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	73 (44,79)	50 (33,78)	1,66 [1,04; 2,66] 0,034	1,33 [1,00; 1,76] 0,051	0,11 [0,00; 0,22] 0,046

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-3-1-4

In der Hauptanalyse wurde unter Secukinumab zu Woche 24 ein höherer Anteil an PASI 100 Respondern beobachtet als unter Ustekinumab. Der Unterschied war für die Effektschätzer OR und RD signifikant (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
N'	86	79			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	37 (43,02)	24 (30,38)	1,86 [0,96; 3,62] 0,067	1,42 [0,94; 2,14] 0,099	0,13 [-0,02; 0,27] 0,089

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-3-1-4

In der Sensitivitätsanalyse 1 wurde unter Secukinumab zu Woche 24 ein höherer Anteil an PASI 100 Respondern beobachtet als unter Ustekinumab. Die Größe des Unterschieds in der Sensitivitätsanalyse 1 war mit der der Hauptanalyse vergleichbar, jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
N'	153	142			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	70 (45,75)	47 (33,10)	1,77 [1,09; 2,86] 0,020	1,38 [1,03; 1,85] 0,029	0,13 [0,02; 0,24] 0,025

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-3-1-4

In der Sensitivitätsanalyse 2 wurde unter Secukinumab zu Woche 24 ein statistisch signifikant höherer Anteil an PASI 100 Respondern beobachtet als unter Ustekinumab. Dies belegt eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere (Tabelle 4-41).

Krankheitsschub

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Patienten mit Krankheitsschub zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
N'	158	140			
Anzahl der Patienten mit Krankheitsschub (n(%))	2 (1,27)	5 (3,57)	0,33 [0,06; 1,76] 0,195	0,35 [0,07; 1,80] 0,211	-0,02 [-0,06; 0,01] 0,201

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-3-1-7

In der Hauptanalyse unterschied sich das Risiko einen Krankheitsschub (Definition siehe Tabelle 4-22) zu erleiden in beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 nicht signifikant. Sowohl unter Secukinumab als auch unter Ustekinumab traten Krankheitsschübe selten auf (Tabelle 4-42).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Patienten mit Krankheitsschub zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
N'	81	76			
Anzahl der Patienten mit Krankheitsschub (n(%))	2 (2,47)	2 (2,63)	0,90 [0,12; 6,67] 0,918	0,94 [0,14; 6,50] 0,949	-0,00 [-0,05; 0,05] 0,949

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-3-1-7

In der Sensitivitätsanalyse 1 unterschied sich das Risiko einen Krankheitsschub (Definition siehe Tabelle 4-22) zu erleiden in beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 nicht signifikant. Sowohl unter Secukinumab als auch unter Ustekinumab traten Krankheitsschübe selten auf (Tabelle 4-43).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Patienten mit Krankheitsschub zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
N'	148	134			
Anzahl der Patienten mit Krankheitsschub (n(%))	2 (1,35)	5 (3,73)	0,34 [0,06; 1,82] 0,207	0,36 [0,07; 1,84] 0,220	-0,02 [-0,06; 0,01] 0,209

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-3-1-7

In der Sensitivitätanalyse 2 unterschied das Risiko einen Krankheitsschub (Definition siehe Tabelle 4-22) zu erleiden in beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 nicht signifikant. Sowohl unter Secukinumab als auch unter Ustekinumab traten Krankheitsschübe selten auf (Tabelle 4-44).

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.

Da der Bewertung nur eine RCT zum direkten Vergleich zwischen Secukinumab und Ustekinumab zugrunde liegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.3 IGA mod 2011 – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 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 4-45: Operationalisierung von IGA mod 2011

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>CAIN457A2317</td><td>Die IGA mod 2011-Ratingskala dient der Ermittlung der Gesamtbewertung der psoriatischen Erkrankung durch den Prüfarzt. Der IGA mod 2011 ist eine zusammen mit der FDA erarbeitete Weiterentwicklung der Vorgängerversion, die in den Phase II-Studien verwendet wurden (30). Dazu wurden die Erläuterungen der Punkte der Bewertungsskala verbessert, um eine ausreichende Differenzierung der Punkte zu gewährleisten.
Der Prüfarzt bewertete die Erkrankung auf einer Skala von null bis vier mit den folgenden Erläuterungen:
<table>
<tr><th>Score</th><th>Kurzbeschreibung</th><th>Detailbeschreibung</th></tr>
<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 milde Verdickung; überwiegend feine Schuppung.</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Moderate 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>
</table>
Der IGA mod 2011 bezieht sich auf den Krankheitszustand des Patienten ausschließlich zum Zeitpunkt der Bewertung, also ohne vorhergehende Krankheitszustände einzubeziehen.
Es wurde empfohlen, dass derselbe Bewerter die Bewertung über die gesamte Studiendauer vornahm, wann immer dies möglich war.
Folgende Ergebnisse und Variablen wurden ausgewertet und berichtet:
• IGA mod 2011-Score zu Woche 24:
Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verbesserten; Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verschlechterten.
• Anzahl IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24:
Anzahl Patienten mit einem IGA mod 2011-Score von 0 oder 1 und einer Verbesserung von mindestens 2 Punkten auf der IGA mod 2011-Skala von Baseline bis Woche 24.</td></tr>
</table>

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IGA mod 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
CAIN457A2317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie CAIN457A2317 wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum IGA mod 2011 als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Prüfarzt) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht vorliegen.

Die Kriterien für die Gesamtbewertung der psoriatischen Erkrankung mittels IGA mod 2011-Ratingskala waren im Prüfplan a priori definiert. Die Auswertung wurde wie im Prüfplan geplant durchgeführt. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (20).

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

Zusammenfassung der Ergebnisse zu IGA mod 2011

Sowohl unter Secukinumab als auch unter Ustekinumab zeigte der IGA mod 2011-Score übereinstimmend mit dem PASI-Score bei mehr als 96 % aller Patienten eine Verbesserung des Gesundheitszustandes zu Woche 24. Zudem war der Anteil an IGA mod 0 oder 1 Respondern und somit der Anteil der Patienten, der eine vollständige oder beinahe Symptomfreiheit erlangte, unter Secukinumab höher als unter Ustekinumab, aber nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 und 2 weisen in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse der Hauptanalyse und sind ebenfalls statistisch nicht signifikant. Sie unterstützen daher die Aussage der Hauptanalyse.

IGA mod 2011 zu Woche 24

Tabelle 4-47: Ergebnisse für IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 5-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
IGA mod 2011					
Baseline					
N‘	164	149			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	88 (53,66)	84 (56,38)			
schwere Erkrankung (n(%))	76 (46,34)	65 (43,62)			
Woche 24					
N'	158	140			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (0,63)	0 (0,00)	-	2,66 [0,11; 64,78] 0,548	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	155 (98,10)	135 (96,43)	1,86 [0,43; 8,11] 0,409	1,02 [0,98; 1,06] 0,382	0,02 [-0,02; 0,05] 0,381

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-4-1-1

In der Hauptanalyse verbesserte sich der IGA mod 2011 Score und damit die Hautsymptomatik zu Woche 24 bei der Mehrzahl der Patienten. Dabei gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Ustekinumab und Secukinumab für Patienten mit Verbesserung oder mit Verschlechterung (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-48: Ergebnisse für IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 5-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
IGA mod 2011					
Baseline					
N‘	86	80			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	44 (51,16)	43 (53,75)			
schwere Erkrankung (n(%))	42 (48,84)	37 (46,25)			
Woche 24					
N'	81	76			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (1,23)	0 (0,00)	-	2,82 [0,12; 68,11] 0,524	0,01 [-0,01; 0,04] 0,314
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	79 (97,53)	74 (97,37)	1,09 [0,14; 8,59] 0,932	1,00 [0,95; 1,05] 0,949	0,00 [-0,05; 0,05] 0,949

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-4-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 verbesserte sich der IGA mod 2011 Score und damit die Hautsymptomatik zu Woche 24 bei der Mehrzahl der Patienten. Dabei gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Ustekinumab und Secukinumab für Patienten mit Verbesserung oder mit Verschlechterung (Tabelle 4-48).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 5-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
IGA mod 2011					
Baseline					
N‘	154	143			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	83 (53,90)	79 (55,24)			
schwere Erkrankung (n(%))	71 (46,10)	64 (44,76)			
Woche 24					
N'	148	134			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (0,68)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 66,16] 0,539	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	145 (97,97)	129 (96,27)	1,91 [0,43; 8,37] 0,393	1,02 [0,98; 1,06] 0,397	0,02 [-0,02; 0,06] 0,395

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-4-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 verbesserte sich der IGA mod 2011 Score und damit die Hautsymptomatik zu Woche 24 bei der Mehrzahl der Patienten. Dabei gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Ustekinumab und Secukinumab für Patienten mit Verbesserung oder mit Verschlechterung (Tabelle 4-49).

IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anzahl IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
N'	163	148			
Anzahl der Patienten mit IGA mod 2011 0 oder 1 Response (n(%))	129 (79,14)	106 (71,62)	1,57 [0,92; 2,66] 0,095	1,10 [0,97; 1,26] 0,128	0,08 [-0,02; 0,17] 0,124

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-4-1-2

In der Hauptanalyse wurde unter Secukinumab zu Woche 24 ein höherer Anteil an IGA mod 2011-Respondern beobachtet als unter Ustekinumab. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-50).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anzahl IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
N'	86	79			
Anzahl der Patienten mit IGA mod 2011 0 oder 1 Response (n(%))	65 (75,58)	55 (69,62)	1,37 [0,68; 2,75] 0,373	1,09 [0,90; 1,31] 0,394	0,06 [-0,08; 0,20] 0,391

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-4-1-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 wurde unter Secukinumab zu Woche 24 ein höherer Anteil an IGA mod 2011-Respondern beobachtet als unter Ustekinumab. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Anzahl IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
N'	153	142			
Anzahl der Patienten mit IGA mod 2011 0 oder 1 Response (n(%))	121 (79,08)	100 (70,42)	1,65 [0,96; 2,83] 0,069	1,12 [0,98; 1,28] 0,090	0,09 [-0,01; 0,19] 0,086

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-4-1-2

In der Sensitivitätsanalyse 2 wurde unter Secukinumab zu Woche 24 ein höherer Anteil an IGA mod 2011-Respondern beobachtet als unter Ustekinumab. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-52).

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.

Da der Bewertung nur eine RCT zum direkten Vergleich zwischen Secukinumab und Ustekinumab zugrunde liegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 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 4-53: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
CAIN457A2317	**Unerwünschte Ereignisse** Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschter (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA kodiert. <u>Folgende unerwünschte Ereignisse wurden analysiert und berichtet:</u> • Inzidenz unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 • Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 • Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 <u>Die Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse wurde analysiert und berichtet:</u> • Inzidenz von Infektionen und Infestationen zu Woche 24 • Inzidenz von Neutropenie zu Woche 24 • Inzidenz von Hypersensitivität zu Woche 24 • Inzidenz von bösartigen und unspezifizierten Tumoren zu Woche 24 • Inzidenz von MACE zu Woche 24 • Inzidenz von Immunogenität zu Woche 24 • Inzidenz von Morbus Crohn zu Woche 24

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAIN457A2317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie CAIN457A2317 wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Prüfarzt) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht vorliegen. Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse und deren Klassifizierung waren im Prüfplan a priori definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (20).

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

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Die Ergebnisse der Hauptanalyse zeigen, dass Secukinumab über ein günstiges Sicherheitsprofil verfügt und sich als gut verträglich erweist. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Secukinumab und Ustekinumab beobachtet, auch nicht bezüglich der Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse wie Infektionen und Infestationen, Neutropenie, Hypersensitivität, bösartige und unspezifizierte Tumore, MACE, Immunogenität und Morbus Crohn.

Auch in der Sensitivitätsanalyse 1 und 2 unterschieden sich die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen in den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant voneinander, sodass sich das günstige Sicherheitsprofil von Secukinumab auch durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen lässt.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 163)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 148)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
Anzahl Patienten mit					
unerwünschten Ereignissen (n(%))	126 (77,30)	114 (77,03)	1,02 [0,60; 1,73] 0,954	1,00 [0,89; 1,13] 0,954	0,00 [-0,09; 0,10] 0,954

N … Anzahl der Patienten im Modell
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-6-1-1

In der Hauptanalyse unterschieden sich die unerwünschten Ereignisse in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 nicht statistisch signifikant voneinander (Tabelle 4-55).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 79)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
Anzahl Patienten mit					
unerwünschten Ereignissen (n(%))	68 (79,07)	68 (86,08)	0,61 [0,27; 1,39] 0,240	0,92 [0,80; 1,06] 0,236	-0,07 [-0,19; 0,04] 0,232

N … Anzahl der Patienten im Modell
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-6-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 unterschieden sich die unerwünschten Ereignisse in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 nicht statistisch signifikant voneinander (Tabelle 4-56).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 153)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 142)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
Anzahl Patienten mit					
unerwünschten Ereignissen (n(%))	117 (76,47)	109 (76,76)	0,98 [0,57; 1,69] 0,953	1,00 [0,88; 1,13] 0,953	-0,00 [-0,10; 0,09] 0,953

N … Anzahl der Patienten im Modell
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-6-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 unterschieden sich die unerwünschten Ereignisse in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 nicht statistisch signifikant voneinander (Tabelle 4-57).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-58: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 163)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 148)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
Anzahl Patienten mit					
schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n(%))	7 (4,29)	5 (3,38)	1,28 [0,40; 4,13] 0,676	1,27 [0,41; 3,92] 0,676	0,01 [-0,03; 0,05] 0,673

N … Anzahl der Patienten im Modell
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-6-1-1

In der Hauptanalyse unterschieden sich die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 nicht statistisch signifikant voneinander (Tabelle 4-58).

Tabelle 4-59: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 79)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
Anzahl Patienten mit					
schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n(%))	4 (4,65)	3 (3,80)	1,24 [0,27; 5,70] 0,786	1,22 [0,28; 5,30] 0,786	0,01 [-0,05; 0,07] 0,785

N … Anzahl der Patienten im Modell
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-6-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 unterschieden sich die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 nicht statistisch signifikant voneinander (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 153)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 142)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
Anzahl Patienten mit					
schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n(%))	7 (4,58)	5 (3,52)	1,31 [0,41; 4,24] 0,648	1,30 [0,42; 4,00] 0,648	0,01 [-0,03; 0,06] 0,645

N … Anzahl der Patienten im Modell
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-6-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 unterschieden sich die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 nicht statistisch signifikant voneinander (Tabelle 4-60).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 163)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 148)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
Anzahl Patienten mit					
Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (n(%))	4 (2,45)	1 (0,68)	3,70 [0,41; 33,47] 0,245	3,63 [0,41; 32,13] 0,246	0,02 [-0,01; 0,04] 0,200

N … Anzahl der Patienten im Modell
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-6-1-1

In der Hauptanalyse unterschieden sich die unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 nicht statistisch signifikant voneinander (Tabelle 4-61).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 79)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
Anzahl Patienten mit					
Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (n(%))	4 (4,65)	1 (1,27)	3,80 [0,42; 34,79] 0,237	3,67 [0,42; 32,18] 0,240	0,03 [-0,02; 0,08] 0,192

N … Anzahl der Patienten im Modell
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-6-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 unterschieden sich die unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 nicht statistisch signifikant voneinander (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 153)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 142)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
Anzahl Patienten mit					
Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (n(%))	4 (2,61)	1 (0,70)	3,79 [0,42; 34,28] 0,236	3,71 [0,42; 32,82] 0,238	0,02 [-0,01; 0,05] 0,193

N … Anzahl der Patienten im Modell
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-6-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 unterschieden sich die unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 nicht statistisch signifikant voneinander (Tabelle 4-63).

Gesamtheit aufgetretener unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 163)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 148)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
Anzahl der Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	69 (42,33)	64 (43,24)	0,96 [0,61; 1,51] 0,871	0,98 [0,76; 1,27] 0,871	-0,01 [-0,12; 0,10] 0,871
Neutropenie (n(%))	1 (0,61)	0 (0,00)	-	2,73 [0,11; 66,39] 0,538	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Hypersensitivität (n(%))	16 (9,82)	12 (8,11)	1,23 [0,56; 2,70] 0,600	1,21 [0,59; 2,47] 0,600	0,02 [-0,05; 0,08] 0,598
Bösartigen und unspezifizierten Tumoren (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
MACE (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Immunogenität (n(%))	1 (0,61)	2 (1,35)	0,45 [0,04; 5,02] 0,517	0,45 [0,04; 4,96] 0,517	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,513
Morbus Crohn (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-

N … Anzahl der Patienten im Modell
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-6-1-2

In der Hauptanalyse unterschieden sich die unerwünschten Ereignisse bezüglich Infektionen und Infestationen, Neutropenie, Hypersensitivität, bösartige und unspezifizierte Tumore, MACE, Immunogenität und Morbus Crohn in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 nicht statistisch signifikant voneinander (Tabelle 4-64).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 79)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
Anzahl der Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	32 (37,21)	38 (48,10)	0,64 [0,34; 1,19] 0,158	0,77 [0,54; 1,11] 0,159	-0,11 [-0,26; 0,04] 0,155
Neutropenie (n(%))	1 (1,16)	0 (0,00)	-	2,76 [0,11; 66,75] 0,532	0,01 [-0,01; 0,03] 0,314
Hypersensitivität (n(%))	9 (10,47)	8 (10,13)	1,04 [0,38; 2,84] 0,943	1,03 [0,42; 2,55] 0,943	0,00 [-0,09; 0,10] 0,943
Bösartigen und unspezifizierten Tumoren (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
MACE (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Immunogenität (n(%))	1 (1,16)	2 (2,53)	0,45 [0,04; 5,09] 0,521	0,46 [0,04; 4,97] 0,522	-0,01 [-0,06; 0,03] 0,517
Morbus Crohn (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-

N … Anzahl der Patienten im Modell
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind..

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-6-1-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 unterschieden sich die unerwünschten Ereignisse bezüglich Infektionen und Infestationen, Neutropenie, Hypersensitivität, bösartige und unspezifizierte Tumore, MACE, Immunogenität und Morbus Crohn in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 nicht statistisch signifikant voneinander (Tabelle 4-65).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Gesamtheit aufgetretender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 153)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 142)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 24					
Anzahl der Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	64 (41,83)	60 (42,25)	0,98 [0,62; 1,56] 0,941	0,99 [0,76; 1,29] 0,941	-0,00 [-0,12; 0,11] 0,941
Neutropenie (n(%))	1 (0,65)	0 (0,00)	-	2,79 [0,11; 67,83] 0,529	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Hypersensitivität (n(%))	15 (9,80)	11 (7,75)	1,29 [0,57; 2,92] 0,534	1,27 [0,60; 2,66] 0,535	0,02 [-0,04; 0,09] 0,532
Bösartigen und unspezifizierten Tumoren (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
MACE (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Immunogenität (n(%))	1 (0,65)	2 (1,41)	0,46 [0,04; 5,13] 0,529	0,46 [0,04; 5,06] 0,529	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,524
Morbus Crohn (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-

N … Anzahl der Patienten im Modell
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-6-1-2

In der Sensitivitätsanalyse 2 unterschieden sich die unerwünschten Ereignisse bezüglich Infektionen und Infestationen, Neutropenie, Hypersensitivität, bösartige und unspezifizierte Tumore, MACE, Immunogenität und Morbus Crohn in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 nicht statistisch signifikant voneinander (Tabelle 4-66).

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.

Da der Bewertung nur eine RCT zum direkten Vergleich zwischen Secukinumab und Ustekinumab zugrunde liegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.5 EQ-5D – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von EQ-5D

Studie	Operationalisierung
CAIN457A2317	Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender Fragebogen, welcher zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten dient. Der Fragebogen besteht aus zwei Komponenten, den EQ-5D Utility Items und der EQ-5D VAS. Zudem kann aus den EQ-5D Utility Items ein aggregierter Index berechnet werden. Die EQ-5D Utility Items setzen sich aus den folgenden fünf Dimensionen zusammen: Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit sich selbst zu versorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit Jede der fünf Dimensionen ist in drei Einheiten unterteilt (1: kein Problem, 2: einige oder moderate Probleme und 3: extreme Probleme). Der Patient soll die Fragen dabei durch Anklicken/Ankreuzen der passendsten Antwort beantworten. Zusätzlich bewertet der Patient seine Lebensqualität auf einer visuellen Analogskala (VAS), wobei die Skala von „schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ (0) bis „bester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ (100) reicht. Dem Patienten sollte ausreichend Zeit zur Beantwortung des Fragebogens gegeben werden. Der Prüfarzt sollte den Fragebogen im Anschluss an die ärztliche Untersuchung des Patienten auswerten und auf mögliche Hinweise zu unerwünschten Ereignissen prüfen. Folgende Ergebnisse und Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • EQ-5D Utility Item Frage 1 zu Woche 16: Beweglichkeit/Mobilität Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verbesserten; Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verschlechterten. • EQ-5D Utility Item Frage 2 zu Woche 16: Fähigkeit für sich selbst zu sorgen Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verbesserten; Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verschlechterten • EQ-5D Utility Item Frage 3 zu Woche 16: Alltägliche Tätigkeiten Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verbesserten; Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verschlechterten • EQ-5D Utility Item Frage 4 zu Woche 16: Schmerzen/körperliche Beschwerden Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verbesserten; Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verschlechterten • EQ-5D Utility Item Frage 5 zu Woche 16: Angst/Niedergeschlagenheit Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verbesserten; Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verschlechterten • EQ-5D Index zu Woche 16 Der EQ-5D Index wurde auf Basis des deutschen Landestarifes berechnet. Der Vergleich zwischen den Therapiegruppen erfolgt basierend auf der mittleren Änderung des EQ-5D Index von Baseline bis Woche 16. • EQ-5D VAS zu Woche 16 Der Vergleich zwischen den Therapiegruppen erfolgt basierend auf der mittleren Änderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 16. Die EQ-5D Utility Items, der EQ-5D Index und die EQ-5D VAS wurden in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D 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
CAIN457A2317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie CAIN457A2317 wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum EQ-5D als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Prüfarzt) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht vorliegen. Die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels EQ-5D waren im Prüfplan a priori definiert. Die Auswertung wurde wie im Prüfplan geplant durchgeführt.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse zum EQ-5D

Die Einschätzung der Lebensqualität der Patienten in Bezug auf alle EQ-5D Utility Items, dem EQ-5D Index und der EQ-5D VAS war zwischen den mit Secukinumab behandelten und den mit Ustekinumab behandelten Patienten vergleichbar. Für Frage 3 (alltägliche Tätigkeiten) zeigt Secukinumab bezogen auf das RR und die RD eine Überlegenheit bei der Anzahl der Patienten mit Verbesserung. Des Weiteren lag die Rücklaufquote unter Secukinumab zu Woche 16 für den EQ-5D Index bei 93,3 % und für die EQ-5D VAS bei 98,8 % (unter Ustekinumab lag die Rücklaufquote zu Woche 16 für den EQ-5D Index bei 88,6 % und für die EQ-5D VAS bei 99,3 %).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 zeigen für Item 1, 2, 4 und 5 sowie für den EQ-5D Index und die EQ-5D VAS vergleichbare Ergebnisse wie die Hauptanalyse. Für Item 3 sind die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 jedoch aufgrund der kleinen Populationsgröße nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Hauptanalyse Somit unterstützen die Ergebnisse beider Sensitivitätsanalysen die Aussagen, die zur Hauptanalyse gemacht wurden.

EQ-5D Utility Items

Tabelle 4-69: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 1) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Frage 1: Beweglichkeit, Mobilität					
Baseline					
N'	157	141			
keine Probleme (n(%))	107 (68,15)	108 (76,60)			
moderate Probleme (n(%))	49 (31,21)	33 (23,40)			
extreme Probleme (n(%))	1 (0,64)	0 (0,00)			
Woche 16					
N‘	155	140			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	5 (3,23)	5 (3,57)	1,01 [0,22; 4,53] 1,000	0,90 [0,27; 3,05] 0,870	-0,00 [-0,04; 0,04] 0,870
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	34 (21,94)	22 (15,71)	1,10 [0,38; 3,13] 1,000	1,40 [0,86; 2,27] 0,178	0,06 [-0,03; 0,15] 0,170

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden) Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-7-1-1

In der Hauptanalyse unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Frage 1 (Beweglichkeit/Mobilität) zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander. Es wurden mehr Patienten mit Verbesserung als mit Verschlechterung beobachtet (Tabelle 4-69).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 1) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Frage 1: Beweglichkeit, Mobilität					
Baseline					
N'	84	74			
keine Probleme (n(%))	53 (63,10)	56 (75,68)			
moderate Probleme (n(%))	30 (35,71)	18 (24,32)			
extreme Probleme (n(%))	1 (1,19)	0 (0,00)			
Woche 16					
N‘	83	73			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	3 (3,61)	3 (4,11)	1,06 [0,14; 8,30] 1,000	0,88 [0,18; 4,22] 0,873	-0,00 [-0,07; 0,06] 0,873
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	23 (27,71)	13 (17,81)	1,06 [0,22; 4,64] 1,000	1,56 [0,85; 2,84] 0,151	0,10 [-0,03; 0,23] 0,136

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind..

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-7-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Frage 1 (Beweglichkeit/Mobilität) zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander. Es wurden mehr Patienten mit Verbesserung als mit Verschlechterung beobachtet (Tabelle 4-70).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 1) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Frage 1: Beweglichkeit, Mobilität					
Baseline					
N'	149	136			
keine Probleme (n(%))	101 (67,79)	103 (75,74)			
moderate Probleme (n(%))	47 (31,54)	33 (24,26)			
extreme Probleme (n(%))	1 (0,67)	0 (0,00)			
Woche 16					
N‘	147	135			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	4 (2,72)	5 (3,70)	0,81 [0,16; 3,88] 1,000	0,73 [0,20; 2,68] 0,640	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,641
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	32 (21,77)	22 (16,30)	1,03 [0,36; 2,95] 1,000	1,34 [0,82; 2,18] 0,247	0,05 [-0,04; 0,15] 0,240

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden) Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-7-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Frage 1 (Beweglichkeit/Mobilität) zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander. Es wurden mehr Patienten mit Verbesserung als mit Verschlechterung beobachtet (Tabelle 4-71).

Tabelle 4-72: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 2) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Frage 2: Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen					
Baseline					
N'	157	141			
keine Probleme (n(%))	124 (78,98)	123 (87,23)			
moderate Probleme (n(%))	33 (21,02)	18 (12,77)			
extreme Probleme (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
Woche 16					
N‘	155	140			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	3 (1,94)	1 (0,71)	3,01 [0,24; 160,09] 0,628	2,71 [0,29; 25,75] 0,386	0,01 [-0,01; 0,04] 0,353
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	22 (14,19)	14 (10,00)	0,63 [0,12; 2,77] 0,734	1,42 [0,76; 2,66] 0,276	0,04 [-0,03; 0,12] 0,267

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-7-1-2

In der Hauptanalyse unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Frage 2 (Fähigkeit für sich selbst zu sorgen) zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander. Es wurden mehr Patienten mit Verbesserung als mit Verschlechterung beobachtet (Tabelle 4-72).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 2) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Frage 2: Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen					
Baseline					
N'	84	74			
keine Probleme (n(%))	69 (82,14)	65 (87,84)			
moderate Probleme (n(%))	15 (17,86)	9 (12,16)			
extreme Probleme (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
Woche 16					
N‘	83	73			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	8 (9,64)	7 (9,59)	0,34 [0,03; 2,70] 0,451	1,01 [0,38; 2,64] 0,992	0,00 [-0,09; 0,09] 0,992

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden) Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-7-1-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Frage 2 (Fähigkeit für sich selbst zu sorgen) zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander. Es wurden mehr Patienten mit Verbesserung als mit Verschlechterung beobachtet (Tabelle 4-73).

Tabelle 4-74: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 2) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Frage 2: Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen					
Baseline					
N'	149	136			
keine Probleme (n(%))	116 (77,85)	118 (86,76)			
moderate Probleme (n(%))	33 (22,15)	18 (13,24)			
extreme Probleme (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
Woche 16					
N‘	147	135			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	3 (2,04)	1 (0,74)	3,09 [0,24; 164,50] 0,609	2,76 [0,29; 26,17] 0,378	0,01 [-0,01; 0,04] 0,346
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	22 (14,97)	14 (10,37)	0,63 [0,12; 2,77] 0,734	1,44 [0,77; 2,70] 0,252	0,05 [-0,03; 0,12] 0,244

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden) Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-7-1-2

In der Sensitivitätsanalyse 2 unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Frage 2 (Fähigkeit für sich selbst zu sorgen) zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander. Es wurden mehr Patienten mit Verbesserung als mit Verschlechterung beobachtet (Tabelle 4-74).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 3) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Frage 3: Alltägliche Tätigkeiten					
Baseline					
N'	157	141			
keine Probleme (n(%))	64 (40,76)	75 (53,19)			
moderate Probleme (n(%))	84 (53,50)	59 (41,84)			
extreme Probleme (n(%))	9 (5,73)	7 (4,96)			
Woche 16					
N‘	155	140			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	4 (2,58)	0 (0,00)	-	8,13 [0,44; 149,75] 0,158	0,03 [0,00; 0,05] 0,043
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	79 (50,97)	53 (37,86)	1,74 [0,75; 4,04] 0,194	1,35 [1,04; 1,75] 0,026	0,13 [0,02; 0,24] 0,022

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-7-1-3

In der Hauptanalyse war der Anteil der Patienten mit Verbesserung zu Woche 16 unter Secukinumab signifikant höher als unter Ustekinumab, für den Anteil der sich verschlechterten Patienten war der Unterschied bezogen auf das RR nicht signifikant und für die RD signifikant zugunsten von Ustekinumab. Der Anteil der Patienten mit Verschlechterung war in jedem Behandlungsarmen allerdings sehr klein. Unter Secukinumab zeigte sich damit eine Verbesserung der Lebensqualität, die basierend auf dem Relativen Risiko und der Risikodifferenz statistisch signifikant ist. Das Odds Ratio weist in die gleiche Richtung (Tabelle 4-75).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 3) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Frage 3: Alltägliche Tätigkeiten					
Baseline					
N'	84	74			
keine Probleme (n(%))	40 (47,62)	38 (51,35)			
moderate Probleme (n(%))	39 (46,43)	30 (40,54)			
extreme Probleme (n(%))	5 (5,95)	6 (8,11)			
Woche 16					
N‘	83	73			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (1,20)	0 (0,00)	-	2,64 [0,11; 63,89] 0,550	0,01 [-0,01; 0,04] 0,314
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	37 (44,58)	32 (43,84)	0,95 [0,29; 3,07] 0,929	1,02 [0,71; 1,45] 0,926	0,01 [-0,15; 0,16] 0,926

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-7-1-3

In der Sensitivitätsanalyse 1 unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 aufgrund der kleinen Populationsgröße nicht signifikant voneinander. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 weisen jedoch in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse der Hauptanalyse, da mehr Patienten mit Verbesserung als mit Verschlechterung beobachtet wurden (Tabelle 4-76).

Tabelle 4-77: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 3) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Frage 3: Alltägliche Tätigkeiten					
Baseline					
N'	149	136			
keine Probleme (n(%))	61 (40,94)	72 (52,94)			
moderate Probleme (n(%))	81 (54,36)	57 (41,91)			
extreme Probleme (n(%))	7 (4,70)	7 (5,15)			
Woche 16					
N‘	147	135			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	4 (2,72)	0 (0,00)	-	8,27 [0,45; 152,19] 0,155	0,03 [0,00; 0,05] 0,043
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	74 (50,34)	51 (37,78)	1,69 [0,73; 3,92] 0,221	1,33 [1,02; 1,74] 0,037	0,13 [0,01; 0,24] 0,032

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden) Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-7-1-3

In der Sensitivitätsanalyse 2 war der Anteil der Patienten mit Verbesserung zu Woche 16 unter Secukinumab signifikant höher als unter Ustekinumab. Für den Anteil der sich verschlechterten Patienten war der Unterschied bezogen auf das RR nicht signifikant und für die RD signifikant zugunsten von Ustekinumab. Der Anteil der Patienten mit Verschlechterung war in jedem Behandlungsarmen allerdings sehr klein. Unter Secukinumab zeigte sich damit eine Verbesserung der Lebensqualität, die basierend auf dem Relativen Risiko und der Risikodifferenz statistisch signifikant ist. Das Odds Ratio weist in die gleiche Richtung. Die Ergebnisse der Sensitvitätsanalyse 2 unterstützen somit die Ergebnisse der Hauptanalyse (Tabelle 4-77).

Tabelle 4-78: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 4) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Frage 4: Schmerzen, körperliche Beschwerden					
Baseline					
N'	157	140			
keine Probleme (n(%))	29 (18,47)	24 (17,14)			
moderate Probleme (n(%))	97 (61,78)	93 (66,43)			
extreme Probleme (n(%))	31 (19,75)	23 (16,43)			
Woche 16					
N‘	155	139			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	2 (1,29)	2 (1,44)	0,85 [0,06; 12,61] 1,000	0,90 [0,13; 6,28] 0,913	-0,00 [-0,03; 0,03] 0,913
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	94 (60,65)	91 (65,47)	0,74 [0,40; 1,37] 0,339	0,93 [0,78; 1,10] 0,392	-0,05 [-0,16; 0,06] 0,391

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden) Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-7-1-4

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

In der Hauptanalyse unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander. Es wurden mehr Patienten mit Verbesserung als mit Verschlechterung beobachtet (Tabelle 4-78).

Tabelle 4-79: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 4) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Frage 4: Schmerzen, körperliche Beschwerden					
Baseline					
N'	84	74			
keine Probleme (n(%))	17 (20,24)	12 (16,22)			
moderate Probleme (n(%))	51 (60,71)	49 (66,22)			
extreme Probleme (n(%))	16 (19,05)	13 (17,57)			
Woche 16					
N‘	83	73			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (1,20)	1 (1,37)	0,74 [0,01; 62,74] 1,000	0,88 [0,06; 13,81] 0,927	-0,00 [-0,04; 0,03] 0,927
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	50 (60,24)	50 (68,49)	0,67 [0,28; 1,57] 0,355	0,88 [0,70; 1,11] 0,282	-0,08 [-0,23; 0,07] 0,280

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-7-1-4

In der Sensitivitätsanalyse 1 unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander. Es wurden mehr Patienten mit Verbesserung als mit Verschlechterung beobachtet (Tabelle 4-79).

Tabelle 4-80: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 4) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Frage 4: Schmerzen, körperliche Beschwerden					
Baseline					
N'	149	135			
keine Probleme (n(%))	27 (18,12)	24 (17,78)			
moderate Probleme (n(%))	92 (61,74)	88 (65,19)			
extreme Probleme (n(%))	30 (20,13)	23 (17,04)			
Woche 16					
N‘	147	134			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	2 (1,36)	2 (1,49)	0,92 [0,06; 13,68] 1,000	0,91 [0,13; 6,38] 0,926	-0,00 [-0,03; 0,03] 0,926
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	90 (61,22)	86 (64,18)	0,79 [0,42; 1,48] 0,467	0,95 [0,80; 1,14] 0,609	-0,03 [-0,14; 0,08] 0,609

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden) Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-7-1-4

In der Sensitivitätsanalyse 2 unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander. Es wurden mehr Patienten mit Verbesserung als mit Verschlechterung beobachtet (Tabelle 4-80).

Tabelle 4-81: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 5) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Frage 5: Angst, Niedergeschlagenheit					
Baseline					
N'	157	141			
keine Probleme (n(%))	59 (37,58)	47 (33,33)			
moderate Probleme (n(%))	80 (50,96)	74 (52,48)			
extreme Probleme (n(%))	18 (11,46)	20 (14,18)			
Woche 16					
N‘	155	140			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	8 (5,16)	3 (2,14)	2,34 [0,60; 9,14] 0,223	2,41 [0,65; 8,90] 0,187	0,03 [-0,01; 0,07] 0,162
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	75 (48,39)	73 (52,14)	1,08 [0,55; 2,15] 0,816	0,93 [0,74; 1,16] 0,519	-0,04 [-0,15; 0,08] 0,519

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-7-1-5

In der Hauptanalyse unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander. Es wurden mehr Patienten mit Verbesserung als mit Verschlechterung beobachtet (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-82: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 5) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Frage 5: Angst, Niedergeschlagenheit					
Baseline					
N'	84	74			
keine Probleme (n(%))	36 (42,86)	25 (33,78)			
moderate Probleme (n(%))	44 (52,38)	39 (52,70)			
extreme Probleme (n(%))	4 (4,76)	10 (13,51)			
Woche 16					
N‘	83	73			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	4 (4,82)	1 (1,37)	2,99 [0,32; 27,96] 0,337	3,52 [0,40; 30,77] 0,256	0,03 [-0,02; 0,09] 0,204
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	36 (43,37)	37 (50,68)	1,24 [0,50; 3,05] 0,647	0,86 [0,61; 1,20] 0,361	-0,07 [-0,23; 0,08] 0,360

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-7-1-5

In der Sensitivitätsanalyse 1 unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander. Es wurden mehr Patienten mit Verbesserung als mit Verschlechterung beobachtet (Tabelle 4-82).

Tabelle 4-83: Ergebnisse für EQ-5D (Frage 5) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Frage 5: Angst, Niedergeschlagenheit					
Baseline					
N'	149	136			
keine Probleme (n(%))	54 (36,24)	46 (33,82)			
moderate Probleme (n(%))	78 (52,35)	70 (51,47)			
extreme Probleme (n(%))	17 (11,41)	20 (14,71)			
Woche 16					
N‘	147	135			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	7 (4,76)	3 (2,22)	2,13 [0,53; 8,54] 0,286	2,14 [0,57; 8,12] 0,262	0,03 [-0,02; 0,07] 0,241
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	72 (48,98)	69 (51,11)	1,13 [0,57; 2,27] 0,720	0,96 [0,76; 1,21] 0,720	-0,02 [-0,14; 0,10] 0,721

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden) Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-7-1-5

In der Sensitivitätsanalyse 2 unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander. Es wurden mehr Patienten mit Verbesserung als mit Verschlechterung beobachtet (Tabelle 4-83).

EQ-5D Index

Tabelle 4-84: Ergebnisse für EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
EQ-5D Index				
Woche 16				
N'	155	139		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,62 (0,02)	0,64 (0,02)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,24 (0,01)	0,25 (0,01)	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,724

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43) , Tabelle B-7-1-7

In der Hauptanalyse unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Index zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander (Tabelle 4-84).

Tabelle 4-85: Ergebnisse für EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
EQ-5D Index				
Woche 16				
N'	83	73		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,65 (0,03)	0,64 (0,03)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,22 (0,02)	0,24 (0,02)	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,499

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-7-1-7

In der Sensitivitätanalyse 1 unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Index zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander (Tabelle 4-85).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
EQ-5D Index				
Woche 16				
N'	147	134		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,61 (0,02)	0,64 (0,02)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,24 (0,01)	0,25 (0,02)	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,708

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-7-1-7

In der Sensitivitätsanalyse 2 unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D Index zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander (Tabelle 4-86).

EQ-5D VAS

Tabelle 4-87: Ergebnisse für EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
EQ-5D VAS				
Woche 16				
N'	162	148		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	64,75 (1,78)	65,20 (1,95)		
Mittlere Veränderung (SE)	16,18 (1,51)	15,82 (1,59)	0,36 [-3,56; 4,28]	0,856

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

Die EQ-5D VAS wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-7-1-6

In der Hauptanalyse unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D VAS zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander (Tabelle 4-87).

Tabelle 4-88: Ergebnisse für EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
EQ-5D VAS				
Woche 16				
N'	85	79		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	62,42 (2,41)	63,86 (2,67)		
Mittlere Veränderung (SE)	16,17 (2,24)	14,95 (2,33)	1,23 [-4,32; 6,78]	0,663

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

Die EQ-5D VAS wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-7-1-6

In der Sensitivitätanalyse 1 unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D VAS zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander (Tabelle 4-88).

Tabelle 4-89: Ergebnisse für EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
EQ-5D VAS				
Woche 16				
N'	152	142		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	64,37 (1,84)	65,59 (1,98)		
Mittlere Veränderung (SE)	15,92 (1,58)	15,61 (1,64)	0,30 [-3,75; 4,36]	0,882

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

Die EQ-5D VAS wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-7-1-6

In der Sensitivitätsanalyse 2 unterschieden sich die Ergebnisse der EQ-5D VAS zwischen den beiden Therapiegruppen zu Woche 16 nicht signifikant voneinander (Tabelle 4-89).

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.

Da der Bewertung nur eine RCT zum direkten Vergleich zwischen Secukinumab und Ustekinumab zugrunde liegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.6 DLQI – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von DLQI

Studie	Operationalisierung
CAIN457A2317	Der DLQI ist ein Fragebogen (Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen) mit 10 Items zur Ermittlung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit Hauterkrankungen wie Psoriasis (34). Die minimale Veränderung des DLQI, die einen klinisch relevanten Effekt zeigt (MID), ist 2,3 Punkte (33). Er enthält Items zu den folgenden sechs Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt. Jedes Item hat vier Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) über 1 (etwas) und 2 (stark) bis 3 (sehr stark) gehen, wobei „nicht relevant“ auch eine valide Antwortmöglichkeit ist und als 0 gewertet wird. Die DLQI-Gesamtsumme ist die Summe der Antwortkategorien der zehn Fragen, sodass der DLQI-Score Werte von 0 bis 30 annehmen kann. Je höher der Score ist, desto größer ist die Beeinträchtigung in der krankheitsbezogenen Lebensqualität. Folgende Ergebnisse und Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • DLQI zu Woche 16 Der Vergleich zwischen den Therapiegruppen erfolgt basierend auf der mittleren Änderung des DLQI von Baseline bis Woche 16 (MID 2,3 Punkte) • Anteil DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 16

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 DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAIN457A2317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie CAIN457A2317 wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum DLQI als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Prüfarzt) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht vorliegen.

Die Kriterien für den DLQI waren im Prüfplan a priori definiert. Die Auswertung wurde wie im Prüfplan geplant durchgeführt. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (20).

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

Zusammenfassung der Ergebnisse zum DLQI

Zu Woche 16 wurde der DLQI-Score unter Secukinumab stärker verringert als unter Ustekinumab, was eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität durch Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab anzeigt. Dieser Unterschied war statistisch signifikant und spiegelt sich auch in den Responder-Analysen wider, aus denen sich statistisch signifikant mehr DLQI 0 oder 1 Responder unter Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab ergaben. Somit zeigte sich, dass die Lebensqualität unter Secukinumab bei statistisch signifikant mehr Patienten nicht mehr durch die Hauterkrankung beeinträchtigt wird. Des Weiteren lag die Rücklaufquote für den DLQI zu Woche 16 unter Secukinumab bei 98,8 % (unter Ustekinumab: 99,3 %).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 und 2 sind bezogen auf die statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab identisch mit den Ergebnissen der Hauptanalyse. Die Ergebnisse beider Sensitivitätsanalysen unterstützen somit die Aussagen, die zur Hauptanalyse gemacht wurden.

DLQI zu Woche 16

Tabelle 4-92: Ergebnisse für DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
DLQI				
Woche 16				
N'	162	148		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,36 (0,44)	18,24 (0,45)		
Mittlere Veränderung (SE)	-16,02 (0,37)	-14,69 (0,39)	-1,33 [-2,28; -0,37]	0,007

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung in der Lebensqualität wider.

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-8-1-1

In der Hauptanalyse konnte der DLQI-Score bis Woche 16 unter Secukinumab stärker reduziert werden als unter Ustekinumab. Der Unterschied war zu Woche 16 statistisch signifikant, was einer signifikant stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Secukinumab entspricht (Tabelle 4-92).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
DLQI				
Woche 16				
N'	85	79		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	17,85 (0,57)	18,68 (0,65)		
Mittlere Veränderung (SE)	-15,42 (0,63)	-13,83 (0,67)	-1,59 [-3,17; -0,01]	0,048

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung in der Lebensqualität wider.

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-8-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 konnte der DLQI-Score bis Woche 16 unter Secukinumab stärker reduziert werden als unter Ustekinumab. Der Unterschied war zu Woche 16 statistisch signifikant, was einer signifikant stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Secukinumab entspricht (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-94: Ergebnisse für DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
DLQI				
Woche 16				
N'	152	142		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,39 (0,45)	18,27 (0,46)		
Mittlere Veränderung (SE)	-15,89 (0,39)	-14,63 (0,41)	-1,27 [-2,27; -0,26]	0,013

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden) Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung in der Lebensqualität wider.

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-8-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 konnte der DLQI-Score bis Woche 16 unter Secukinumab stärker reduziert werden als unter Ustekinumab. Der Unterschied war zu Woche 16 statistisch signifikant, was einer signifikant stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Secukinumab entspricht (Tabelle 4-94).

DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16

Tabelle 4-95: Ergebnisse für DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 16					
N'	162	148			
Anzahl der Patienten mit DLQI 0 oder 1 Response (n(%))	109 (67,28)	74 (50,00)	2,07 [1,30; 3,28] 0,002	1,35 [1,11; 1,63] 0,003	0,17 [0,06; 0,28] 0,002

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden) Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-8-1-2

In der Hauptanalyse wurde unter Secukinumab zu Woche 16 ein statistisch signifikant höherer Anteil an DLQI 0 oder 1-Respondern beobachtet als unter Ustekinumab. Dies belegt eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da sie bei Patienten mit einer DLQI 0 oder 1 Response nicht mehr durch die Hauterkrankung eingeschränkt wird (Tabelle 4-95).

Tabelle 4-96: Ergebnisse für DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 16					
N'	85	79			
Anzahl der Patienten mit DLQI 0 oder 1 Response (n(%))	57 (67,06)	33 (41,77)	2,91 [1,53; 5,53] 0,001	1,61 [1,19; 2,17] 0,002	0,25 [0,11; 0,40] 0,001

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden) Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind..

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-8-1-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 wurde unter Secukinumab zu Woche 16 ein statistisch signifikant höherer Anteil an DLQI 0 oder 1 Respondern beobachtet als unter Ustekinumab. Dies belegt eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da sie bei Patienten mit einer DLQI 0 oder 1 Response nicht mehr durch die Hauterkrankung eingeschränkt wird (Tabelle 4-96).

Tabelle 4-97: Ergebnisse für DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[a]**
Woche 16					
N'	152	142			
Anzahl der Patienten mit DLQI 0 oder 1 Response (n(%))	99 (65,13)	70 (49,30)	1,93 [1,21; 3,09] 0,006	1,32 [1,08; 1,62] 0,007	0,16 [0,05; 0,27] 0,006

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden) Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
a: Statistisch signifikant ab <0,05

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-8-1-2

In der Sensitivitätsanalyse 2 wurde unter Secukinumab zu Woche 16 ein statistisch signifikant höherer Anteil an DLQI 0 oder 1 Respondern beobachtet als unter Ustekinumab. Dies belegt eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da sie bei Patienten mit einer DLQI 0 oder 1 Response nicht mehr durch die Hauterkrankung eingeschränkt wird (Tabelle 4-97).

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.

Da der Bewertung nur eine RCT zum direkten Vergleich zwischen Secukinumab und Ustekinumab zugrunde liegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.7 Psoriasis-Tagebuch – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Psoriasis-Tagebuch

Studie	Operationalisierung
CAIN457A2317	Im elektronischen Psoriasis-Tagebuch dokumentiert der Patient die beobachteten Anzeichen und Symptome seiner Psoriasis. Das Tagebuch wurde von Novartis für den Einsatz bei klinischen Studien entwickelt und validiert (39). Patienten müssen in der Woche vor der Randomisierung täglich mindestens vier Einträge in das Tagebuch eintragen, um genügend Baseline-Daten zu erhalten. Erhebung der täglichen Psoriasis-Symptome: Das Tagebuch enthält 16 Items zu den folgenden Bereichen: Symptome wie Juckreiz, Schmerz, Schuppung, Stechen, Brennen, rissige Haut und Hautrötung; Einfluss der Psoriasis auf das tägliche Leben (Scham, Vermeidung von Aktivitäten mit Anderen und Bewegungseinschränkungen) und das Maß an empfundenen Beeinträchtigungen, die aus den anderen Items hervorgehen. Als besonders relevant schätzen die Betroffenen dabei die Items Juckreiz, Schmerz und Schuppung ein (36, 37). Der Patient bewertet seine Psoriasis-bedingten Symptome innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (so starke Beeinträchtigung, wie man sie sich nur vorstellen kann). Höhere Werte beschreiben daher einen schlechteren Zustand als geringere Werte. Folgende Ergebnisse und Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz Der Vergleich zwischen den Therapiegruppen erfolgt basierend auf der mittleren Änderung des Items Schmerz von Baseline bis Woche 24 • Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz Der Vergleich zwischen den Therapiegruppen erfolgt basierend auf der mittleren Änderung des Items Juckreiz von Baseline bis Woche 24 • Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung Der Vergleich zwischen den Therapiegruppen erfolgt basierend auf der mittleren Änderung des Items Schuppung von Baseline bis Woche 24

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

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

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Psoriasis-Tagebuch 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
CAIN457A2317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie CAIN457A2317 wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum Psoriasis-Tagebuch als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig, der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet, das ITT-Prinzip bei der Analyse wurde adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

Die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels Psoriasis-Tagebuch waren im Prüfplan a priori definiert. Die Auswertung wurde wie im Prüfplan geplant durchgeführt.

Obwohl das Ausfüllen der Tagebücher auf freiwilliger Basis erfolgte, war die Compliance beim Ausfüllen sehr gut. Zu Woche 24 konnten 99,1 % der Patienten analysiert werden. Es wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Psoriasis-Tagebuch

Die Ergebnisse zu den Psoriasis-Tagebuch-Items „Schmerz“, „Juckreiz“ und „Schuppung“ zeigten in beiden Therapiearmen eine Verringerung der Symptomatik von Baseline zu Woche 24. Die Effekte waren in beiden Therapiearmen vergleichbar.

Diese Ergebnisse wurden auch in der Sensitivitätsanalyse 1 und 2 beobachtet, wo sich ebenfalls eine vergleichbar starke Reduktion von Schmerz, Juckreiz und Schuppung in den beiden Therapiearmen zeigte.

Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz				
Woche 24				
N'	162	147		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	5,17 (0,24)	5,06 (0,24)		
Mittlere Veränderung (SE)	-4,13 (0,15)	-4,19 (0,16)	0,07 [-0,32; 0,46]	0,734

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Das Signifikanzniveau liegt bei 0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-5-1-1

In der Hauptanalyse zeigte sich in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 eine vergleichbar starke Reduktion des empfundenen Schmerzes. Secukinumab und Ustekinumab reduzierten die subjektiv wahrgenommene Ausprägung dieses Symptoms gleichermaßen (Tabelle 4-100).

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz				
Woche 24				
N'	85	78		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	5,16 (0,35)	5,01 (0,34)		
Mittlere Veränderung (SE)	-3,78 (0,23)	-4,14 (0,24)	0,36 [-0,21; 0,93]	0,216

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Das Signifikanzniveau liegt bei 0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-5-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 zeigte sich in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 eine vergleichbar starke Reduktion des empfundenen Schmerzes. Secukinumab und Ustekinumab reduzierten die subjektiv wahrgenommene Ausprägung dieses Symptoms gleichermaßen (Tabelle 4-101).

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz				
Woche 24				
N'	152	141		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	5,20 (0,25)	5,11 (0,25)		
Mittlere Veränderung (SE)	-4,10 (0,16)	-4,19 (0,17)	0,09 [-0,32; 0,50]	0,666

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Das Signifikanzniveau liegt bei 0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-5-1-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 zeigte sich in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 eine vergleichbar starke Reduktion des empfundenen Schmerzes. Secukinumab und Ustekinumab reduzierten die subjektiv wahrgenommene Ausprägung dieses Symptoms gleichermaßen (Tabelle 4-102).

Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz				
Woche 24				
N'	162	147		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,43 (0,17)	7,29 (0,17)		
Mittlere Veränderung (SE)	-5,76 (0,17)	-5,72 (0,18)	-0,04 [-0,48; 0,39]	0,841

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Das Signifikanzniveau liegt bei 0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-5-1-2

In der Hauptanalyse zeigte sich in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 eine vergleichbar starke Reduktion des empfundenen Juckreiz. Secukinumab und Ustekinumab reduzierten die subjektiv wahrgenommene Ausprägung dieses Symptoms gleichermaßen (Tabelle 4-103).

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz				
Woche 24				
N'	85	78		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,54 (0,23)	7,19 (0,25)		
Mittlere Veränderung (SE)	-5,42 (0,26)	-5,49 (0,27)	0,07 [-0,58; 0,73]	0,822

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Das Signifikanzniveau liegt bei 0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-5-1-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 zeigte sich in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 eine vergleichbar starke Reduktion des empfundenen Juckreiz. Secukinumab und Ustekinumab reduzierten die subjektiv wahrgenommene Ausprägung dieses Symptoms gleichermaßen (Tabelle 4-104).

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz				
Woche 24				
N'	152	141		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,50 (0,17)	7,28 (0,18)		
Mittlere Veränderung (SE)	-5,75 (0,18)	-5,72 (0,19)	-0,02 [-0,48; 0,43]	0,916

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Das Signifikanzniveau liegt bei 0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-5-1-2

In der Sensitivitätsanalyse 2 zeigte sich in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 eine vergleichbar starke Reduktion des empfundenen Juckreiz. Secukinumab und Ustekinumab reduzierten die subjektiv wahrgenommene Ausprägung dieses Symptoms gleichermaßen (Tabelle 4-105).

Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung				
Woche 24				
N'	162	147		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,64 (0,18)	7,54 (0,17)		
Mittlere Veränderung (SE)	-6,37 (0,16)	-6,19 (0,17)	-0,17 [-0,60; 0,25]	0,430

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Das Signifikanzniveau liegt bei 0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalyse (43), Tabelle B-5-1-3

In der Hauptanalyse zeigte sich in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 eine vergleichbar starke Reduktion der Schuppung. Secukinumab und Ustekinumab reduzierten die subjektiv wahrgenommene Ausprägung dieses Symptoms gleichermaßen (Tabelle 4-106).

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung				
Woche 24				
N'	85	78		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,61 (0,24)	7,53 (0,25)		
Mittlere Veränderung (SE)	-6,03 (0,26)	-5,96 (0,27)	-0,07 [-0,71; 0,57]	0,828

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Das Signifikanzniveau liegt bei 0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalyse (41), Tabelle C-5-1-3

In der Sensitivitätsanalyse 1 zeigte sich in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 eine vergleichbar starke Reduktion der Schuppung. Secukinumab und Ustekinumab reduzierten die subjektiv wahrgenommene Ausprägung dieses Symptoms gleichermaßen (Tabelle 4-107).

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Differenz Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung				
Woche 24				
N'	152	141		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,66 (0,18)	7,57 (0,18)		
Mittlere Veränderung (SE)	-6,37 (0,17)	-6,21 (0,18)	-0,16 [-0,60; 0,29]	0,489

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler
a: Das Signifikanzniveau liegt bei 0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalyse (42), Tabelle D-5-1-3

In der Sensitivitätsanalyse 2 zeigte sich in den beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 eine vergleichbar starke Reduktion der Schuppung. Secukinumab und Ustekinumab reduzierten die subjektiv wahrgenommene Ausprägung dieses Symptoms gleichermaßen (Tabelle 4-108).

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.

Da der Bewertung nur eine RCT zum direkten Vergleich zwischen Secukinumab und Ustekinumab zugrunde liegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für das vorliegende Dossier wurden alle patientenrelevanten Endpunkte, mit Ausnahme der Mortalität sowie den relevanten unerwünschten Ereignissen, in Subgruppen analysiert und dargestellt.

Folgende Subgruppenanalysen werden dargestellt:

- Subgruppenanalysen nach Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Subgruppenanalysen nach Geschlecht (männlich, weiblich)
- Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (mittelschwer: ((PASI ≥ 10 oder BSA ≥ 10 %) und PASI ≤ 20 und BSA ≤ 20 %); schwer: (BSA > 20 % oder PASI > 20))

  Die Definition der Krankheitsschwere für die Subgruppenanalysen wurde a priori in der CAIN457A2317-Studie festgelegt. Sie weicht von der Definition der Schweregrade (mittelschwer bis schwer), welche bei der Bildung der Subpopulationen zugrunde gelegt wurde, ab, da sie Patienten mit einem PASI oder BSA ab zehn statt größer als zehn in die Gruppe der mittelschwer Erkrankten einschließt. Da nach den Einschlusskriterien der CAIN457A2317-Studie nur Patienten mit einem PASI von mindestens zwölf eingeschlossen wurden, waren Patienten mit einem PASI oder BSA von genau zehn nicht Teil der Studienpopulation. Demzufolge steht die Definition der Krankheitsschwere für die Subgruppenanalyse nicht im Widerspruch zur für die Bildung der Subpopulationen herangezogenen Definition der Schweregrade.

- Subgruppenanalysen nach Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg)
- Subgruppenanalysen nach vorheriger Therapie mit Biologika (ja, nein)
- Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (ja, nein)
- vorherige Therapie mit Biologika (anti-TNF) (ja, nein)
- Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) (ja, nein)
- Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika (ja, nein)
- Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika (ja, nein)
- Subgruppenanalysen nach Land
- Subgruppenanalysen nach Region (Asien und Afrika, Osteuropa, Nordamerika und Australien, Westeuropa)

Die Subgruppenanalysen nach Gewicht, vorheriger Therapie mit Biologika, und nach Region sowie die entsprechenden Trennpunkte waren in der Studie a priori definiert. Die Analysen nach Alter, Geschlecht und Land wurden gemäß Verfahrensordnung durchgeführt. Die Definition der Trennpunkte bezüglich der Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere erfolgte in Anlehnung an die CHMP Guideline zur Psoriasis (26).

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für jeden Endpunkt in einer tabellarischen Übersicht dargestellt. Die Detaildarstellung der Ergebnisse der einzelnen Subgruppen erfolgt bei Vorliegen eines Hinweises oder Beleges auf eine Interaktion (p-Wert des Interaktionstests < 0,2). Alle weiteren Details der durchgeführten Analysen werden zur Gewährleistung der notwendigen Transparenz in Modul 5 in Anlehnung an das G-BA Beratungsgesprächs vom 29.01.2015 aufgeführt (Volltexte für Modul 4 Quelle (13, 41-43)).

Die Ergebnisbeschreibung erfolgt basierend auf den Empfehlungen des IQWiG-Methodenpapiers für das RR (20).

Für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse werden nur Subgruppenanalysen für die Kategorien Infektionen und Infestationen sowie für Hypersensitivität gezeigt, da die Fallzahl in den anderen Kategorien zu klein war (siehe Tabelle 4-64, Tabelle 4-65, Tabelle 4-66).

Da der Bewertung nur eine RCT zum direkten Vergleich zwischen Secukinumab und Ustekinumab zugrunde liegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT

Da in der Studie CAIN457A2317 weder unter Secukinumab noch unter Ustekinumab Todesfälle auftraten, wurden keine Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt durchgeführt.

4.3.1.3.2.2 PASI – RCT

PASI-Score

Tabelle 4-109: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

PASI-Score		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,249	
Geschlecht	0,132	Hinweis
Schweregrad der Erkrankung	0,683	
Gewicht	0,276	
vorherige Therapie mit Biologika	0,057	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,765	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,479	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,489	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,767	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,709	
Land	0,551	
Region	0,432	

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-110: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

PASI-Score		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,697	
Geschlecht	0,280	
Schweregrad der Erkrankung	0,854	
Gewicht	0,004	Beleg
vorherige Therapie mit Biologika	0,023	Beleg
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,598	

PASI-Score		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,373	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,770	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,772	
Land	0,180	Hinweis
Region	0,947	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-111: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

PASI-Score		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,284	
Geschlecht	0,155	Hinweis
Schweregrad der Erkrankung	0,654	
Gewicht	0,337	
vorherige Therapie mit Biologika	0,072	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,765	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,479	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,489	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,762	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,810	
Land	0,504	
Region	0,488	

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

PASI-Score nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PASI-Score nach Geschlecht				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,132
N‘	158	140		
Männlich				
N‘	101	98		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	23,75 (0,93)	22,34 (0,82)		
Mittlere Veränderung (SE)	-20,57 (0,40)	-19,88 (0,41)	-0,69 [-1,75; 0,37]	0,203
Weiblich				
N‘	57	42		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	21,87 (1,31)	20,63 (1,00)		
Mittlere Veränderung (SE)	-20,97 (0,54)	-18,86 (0,63)	-2,11 [-3,63; -0,59]	0,007

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Morbidität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-3-3-1

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren gleichgerichtet und deuten in beiden Subgruppen auf einen Vorteil zugunsten von Secukinumab. In der Gruppe der weiblichen Patienten war der Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab statistisch signifikant. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-112).

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PASI-Score nach Geschlecht				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,155
N‘	148	134		
Männlich				
N‘	91	92		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	23,99 (0,99)	22,32 (0,85)		
Mittlere Veränderung (SE)	-20,52 (0,43)	-19,80 (0,43)	-0,72 [-1,85; 0,41]	0,212
Weiblich				
N‘	57	42		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	21,87 (1,31)	20,63 (1,00)		
Mittlere Veränderung (SE)	-20,98 (0,56)	-18,87 (0,64)	-2,11 [-3,67; -0,56]	0,008

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Morbidität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-3-3-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren gleichgerichtet und in beiden Subgruppen zugunsten von Secukinumab. Für die Subgruppe der weiblichen Patienten waren die Effekte signifikant. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-113).

PASI-Score nach Gewicht – RCT

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PASI-Score nach Gewicht				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,004
N‘	81	76		
Gewicht ≤ 100 kg				
N‘	67	62		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	22,23 (1,07)	21,16 (0,85)		
Mittlere Veränderung (SE)	-21,09 (0,52)	-19,15 (0,54)	-1,94 [-3,41; -0,47]	0,010
Gewicht > 100 kg				
N‘	14	14		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	26,15 (2,79)	23,57 (2,44)		
Mittlere Veränderung (SE)	-16,84 (1,14)	-20,02 (1,13)	3,18 [0,02; 6,34]	0,048

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Morbidität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-3-5-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und für beide Subgruppen statistisch signifikant. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-114).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

PASI-Score nach vorheriger Therapie mit Biologika – RCT

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PASI-Score nach vorheriger Therapie mit Biologika				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,057
N‘	158	140		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja				
N‘	30	20		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	23,10 (1,73)	22,63 (2,10)		
Mittlere Veränderung (SE)	-19,23 (0,67)	-16,13 (0,81)	-3,10 [-5,17; -1,03]	0,003
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein				
N‘	128	120		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	23,06 (0,85)	21,70 (0,68)		
Mittlere Veränderung (SE)	-21,21 (0,35)	-20,30 (0,37)	-0,91 [-1,82; 0,01]	0,052

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Morbidität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-3-6-1

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren gleichgerichtet und deuten in beiden Subgruppen auf einen Vorteil zugunsten von Secukinumab. In der Gruppe der Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika war der Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab statistisch signifikant. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-115).

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PASI-Score nach vorheriger Therapie mit Biologika				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,023
N‘	81	76		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja				
N‘	22	11		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	22,79 (1,71)	22,06 (2,62)		
Mittlere Veränderung (SE)	-18,78 (0,89)	-14,23 (1,25)	-4,55 [-7,55; -1,55]	0,003
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein				
N‘	59	65		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	22,95 (1,24)	21,53 (0,86)		
Mittlere Veränderung (SE)	-20,39 (0,63)	-19,71 (0,58)	-0,68 [-2,15; 0,79]	0,361

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Morbidität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-3-6-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren gleichgerichtet und deuten in beiden Subgruppen auf einen Vorteil zugunsten von Secukinumab. In der Gruppe der Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika war der Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab statistisch signifikant. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-116).

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PASI-Score nach vorheriger Therapie mit Biologika				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,072
N‘	148	134		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja				
N‘	30	20		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	23,10 (1,73)	22,63 (2,10)		
Mittlere Veränderung (SE)	-19,26 (0,69)	-16,15 (0,83)	-3,10 [-5,22; -0,98]	0,004
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein				
N‘	118	114		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	23,19 (0,90)	21,64 (0,69)		
Mittlere Veränderung (SE)	-21,23 (0,38)	-20,27 (0,39)	-0,97 [-1,93; -0,00]	0,050

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Morbidität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-3-6-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren gleichgerichtet und deuten in beiden Subgruppen auf einen Vorteil zugunsten von Secukinumab. In der Gruppe der Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika war der Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab statistisch signifikant. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-117).

PASI-Score nach Land – RCT

Tabelle 4-118 Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Land – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PASI-Score nach Land				
Woche 24				
N‘	81	76		
Interaktionstest[a]				0,180
Australien				
N‘	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	25,75 (3,25)	26,60 (-)		
Mittlere Veränderung (SE)	-21,34 (3,01)	-19,95 (4,22)	-1,38 [-11,72; 8,95]	0,792
Österreich				
N‘	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	20,00 (-)	-		
Mittlere Veränderung (SE)	-13,50 (4,22)	-	-	-
Belgien				
N‘	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	30,30 (-)	22,00 (-)		
Mittlere Veränderung (SE)	-22,60 (4,24)	-21,39 (4,22)	-1,21 [-12,96; 10,54]	0,839
Bulgarien				
N‘	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-	-		
Mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Kanada				
N‘	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-	-		
Mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-
Schweiz				
N‘	0	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-	12,30 (-)		
Mittlere Veränderung (SE)	-	-19,98 (4,23)	-	-
Deutschland				
N‘	28	29		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	21,53 (1,63)	22,63 (1,43)		
Mittlere Veränderung (SE)	-19,74 (0,82)	-18,91 (0,86)	-0,82 [-3,04; 1,39]	0,463
Dänemark				
N‘	0	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-	18,30 (-)		
Mittlere Veränderung (SE)	-	-19,05 (4,22)	-	-
Spanien				
N‘	17	9		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,91 (1,39)	19,50 (1,53)		
Mittlere Veränderung (SE)	-20,50 (1,09)	-20,09 (1,42)	-0,41 [-3,84; 3,01]	0,812

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Estland				
N‘	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	33,20 (-)	22,70 (-)		
Mittlere Veränderung (SE)	-21,52 (4,26)	-20,59 (4,22)	-0,93 [-12,70; 10,84]	0,876
Frankreich				
N‘	4	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	28,83 (5,59)	-		
Mittlere Veränderung (SE)	-20,78 (2,19)	-	-	-
Großbritannien				
N‘	2	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	43,65 (4,35)	16,55 (2,35)		
Mittlere Veränderung (SE)	-23,70 (3,20)	-18,47 (2,16)	-5,23 [-12,86; 2,41]	0,178
Griechenland				
N‘	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-	-		
Mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-
Ungarn				
N‘	0	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-	17,20 (-)		
Mittlere Veränderung (SE)	-	-20,69 (4,22)	-	-

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Israel				
N‘	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	30,30 (9,20)	-		
Mittlere Veränderung (SE)	-19,85 (2,99)	-	-	-
Italien				
N‘	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	16,40 (-)	36,90 (-)		
Mittlere Veränderung (SE)	-9,87 (4,22)	-21,76 (4,29)	11,89 [0,00; 23,77]	0,050
Korea				
N‘	3	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	33,53 (5,34)	20,20 (1,55)		
Mittlere Veränderung (SE)	-13,97 (2,49)	-21,06 (2,47)	7,09 [0,19; 13,99]	0,044
Niederlande				
N‘	3	5		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	19,47 (2,53)	23,04 (1,90)		
Mittlere Veränderung (SE)	-20,59 (2,47)	-19,60 (1,88)	-0,99 [-7,15; 5,18]	0,751
Norwegen				
N‘	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	16,30 (-)	-		
Mittlere Veränderung (SE)	-20,56 (4,22)	-	-	-

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Portugal				
N‘	5	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	22,56 (2,94)	24,78 (5,86)		
Mittlere Veränderung (SE)	-21,45 (1,94)	-20,57 (2,11)	-0,88 [-6,47; 4,70]	0,755
Slowakei				
N‘	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-	-		
Mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-
Türkei				
N‘	0	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-	23,20 (10,80)		
Mittlere Veränderung (SE)	-	-18,76 (3,00)	-	-
Taiwan				
N‘	5	9		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	21,08 (5,22)	20,60 (2,78)		
Mittlere Veränderung (SE)	-18,46 (1,93)	-13,00 (1,45)	-5,46 [-10,09; -0,83]	0,021
USA				
N‘	5	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	24,58 (4,73)	20,35 (1,59)		
Mittlere Veränderung (SE)	-19,84 (1,88)	-20,30 (2,10)	0,45 [-5,13; 6,03]	0,873

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$
Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Morbidität wider.
Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-3-12-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Land. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und für die Subgruppen Korea und Taiwan statistisch signifikant. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der geringen Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen sind auftretende Interaktionen jedoch nicht valide interpretierbar (Tabelle 4-118).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Land ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

PASI 75 Responder

Tabelle 4-119: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

PASI 75 Responder		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,736	
Geschlecht	0,084	Hinweis
Schweregrad der Erkrankung	0,194	Hinweis
Gewicht	0,142	Hinweis
vorherige Therapie mit Biologika	0,802	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,980	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,964	
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-120: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

PASI 75 Responder		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,161	Hinweis
Schweregrad der Erkrankung	0,154	Hinweis
Gewicht	0,025	Beleg
vorherige Therapie mit Biologika	0,331	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,785	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,428	
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-121: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

PASI 75 Responder		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,651	
Geschlecht	0,072	Hinweis
Schweregrad der Erkrankung	0,244	
Gewicht	0,128	Hinweis
vorherige Therapie mit Biologika	0,770	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,980	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,921	
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

PASI 75 Responder nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 75 Responder nach Geschlecht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,084		
N‘	163	148			
Männlich					
N‘	105	102			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	93 (88,57)	87 (85,29)	1,35 [0,59; 3,09] 0,475	1,04 [0,93; 1,15] 0,485	0,03 [-0,06; 0,12] 0,484
Weiblich					
N‘	58	46			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	54 (93,10)	34 (73,91)	4,94 [1,46; 16,76] 0,010	1,26 [1,05; 1,52] 0,015	0,19 [0,05; 0,33] 0,008

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-3-3-2

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 75 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren gleichgerichtet und deuten in beiden Subgruppen auf einen Vorteil zugunsten von Secukinumab. In der Gruppe der weiblichen Patienten war der Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab statistisch signifikant. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Secukinumab durch das Geschlecht ausgegangen (Tabelle 4-122).

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 75 Responder nach Geschlecht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,161		
N‘	86	79			
Männlich					
N‘	54	54			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	43 (79,63)	44 (81,48)	0,89 [0,34; 2,35] 0,816	0,98 [0,81; 1,18] 0,808	-0,02 [-0,17; 0,13] 0,808
Weiblich					
N‘	32	25			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	29 (90,63)	19 (76,00)	3,22 [0,71; 14,58] 0,130	1,19 [0,93; 1,53] 0,162	0,15 [-0,05; 0,34] 0,143

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Rato
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-3-3-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 75 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in beiden Subgruppen nicht statistisch signifikant. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Secukinumab durch das Geschlecht ausgegangen (Tabelle 4-123).

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 75 Responder nach Geschlecht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,072		
N‘	153	142			
Männlich					
N‘	95	96			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	83 (87,37)	81 (84,38)	1,28 [0,56; 2,95] 0,560	1,04 [0,92; 1,16] 0,553	0,03 [-0,07; 0,13] 0,552
Weiblich					
N‘	58	46			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	54 (93,10)	34 (73,91)	4,96 [1,46; 16,83] 0,010	1,26 [1,05; 1,52] 0,015	0,19 [0,05; 0,33] 0,008

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Rato
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-3-3-2

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 75 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren gleichgerichtet und deuten in beiden Subgruppen auf einen Vorteil zugunsten von Secukinumab. In der Gruppe der weiblichen Patienten war der Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab statistisch signifikant. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Secukinumab durch das Geschlecht ausgegangen (Tabelle 4-124).

PASI 75 Responder nach Schweregrad der Erkrankung – RCT

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 75 Responder nach Schweregrad der Erkrankung					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,194		
N‘	163	148			
Mittelschwere Psoriasis					
N‘	44	46			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	41 (93,18)	35 (76,09)	4,37 [1,12; 17,10] 0,034	1,22 [1,02; 1,47] 0,028	0,17 [0,03; 0,31] 0,020
Schwere Psoriasis					
N‘	119	102			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	106 (89,08)	86 (84,31)	1,54 [0,69; 3,40] 0,290	1,06 [0,95; 1,17] 0,304	0,05 [-0,04; 0,14] 0,300

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-3-4-2

In der Hauptanlyse ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 75 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Schweregrad der Erkrankung. Die Effekte waren gleichgerichtet und in der Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer Psoriasis statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-125).

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 75 Responder nach Schweregrad der Erkrankung					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,154		
N‘	86	79			
Mittelschwere Psoriasis					
N‘	19	22			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	17 (89,47)	15 (68,18)	3,78 [0,67; 21,29] 0,132	1,31 [0,95; 1,82] 0,101	0,21 [-0,03; 0,45] 0,080
Schwere Psoriasis					
N‘	67	57			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	55 (82,09)	48 (84,21)	0,90 [0,34; 2,34] 0,824	0,97 [0,83; 1,14] 0,753	-0,02 [-0,15; 0,11] 0,753

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-3-4-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 75 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Schweregrad der Erkrankung. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-126).

PASI 75 Responder nach Gewicht – RCT

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 75 Responder nach Gewicht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,142		
N‘	163	148			
Gewicht ≤ 100 kg					
N‘	124	116			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%)))	116 (93,55)	96 (82,76)	3,00 [1,26; 7,12] 0,013	1,13 [1,03; 1,24] 0,012	0,11 [0,03; 0,19] 0,009
Gewicht > 100 kg					
N‘	39	32			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	31 (79,49)	25 (78,13)	1,02 [0,32; 3,23] 0,975	1,02 [0,80; 1,30] 0,889	0,01 [-0,18; 0,20] 0,889

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle B-3-5-2

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 75 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Gewicht. Die Effekte in den beiden Subgruppen waren gleichgerichtet und in der Subgruppe ≤ 100 kg statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Gewicht ausgegangen (Tabelle 4-127).

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 75 Responder nach Gewicht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,025		
N‘	86	79			
Gewicht ≤ 100 kg					
N‘	69	65			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	62 (89,86)	51 (78,46)	2,41 [0,90; 6,42] 0,080	1,15 [0,99; 1,33] 0,077	0,11 [-0,01; 0,24] 0,069
Gewicht > 100 kg					
N‘	17	14			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	10 (58,82)	12 (85,71)	0,23 [0,04; 1,39] 0,111	0,69 [0,44; 1,08] 0,102	-0,27 [-0,57; 0,03] 0,076

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-3-5-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 75 Responder einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Gewicht. Die Effekte in den beiden Subgruppen waren nicht gleichgerichtet,aber für den entgegen gesetzten Effekt gab es keinen statistisch signifikanten Nachweis. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Gewicht ausgegangen Es ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-128).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich nur Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht ergaben, wesentlich kleiner. Die Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2 zeigen zudem gleichgerichtete Effekte und keine Effektumkehr. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Kontext zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 75 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 75 Responder nach Gewicht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,128		
N‘	153	142			
Gewicht ≤ 100 kg					
N‘	118	112			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	110 (93,22)	92 (82,14)	2,96 [1,25; 7,05] 0,014	1,13 [1,03; 1,25] 0,012	0,11 [0,03; 0,19] 0,010
Gewicht > 100 kg					
N‘	35	30			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	27 (77,14)	23 (76,67)	0,96 [0,30; 3,08] 0,940	1,01 [0,77; 1,31] 0,964	0,00 [-0,20; 0,21] 0,964

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-3-5-2

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 75 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Gewicht. Die Effekte in den beiden Subgruppen waren gleichgerichtet und in der Subgruppe ≤ 100 kg statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Gewicht ausgegangen (Tabelle 4-129).

Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response

Tabelle 4-130: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,146	Hinweis
Geschlecht	0,313	
Schweregrad der Erkrankung	0,420	
Gewicht	0,044	Beleg
vorherige Therapie mit Biologika	0,553	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,477	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,779	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,887	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,618	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,116	Hinweis
Land	0,790	
Region	0,593	

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-131: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,511	
Geschlecht	0,187	Hinweis
Schweregrad der Erkrankung	0,361	
Gewicht	0,020	Beleg
vorherige Therapie mit Biologika	0,581	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,941	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,472	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,935	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,285	
Land	0,802	
Region	0,567	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-132: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,110	Hinweis
Geschlecht	0,381	
Schweregrad der Erkrankung	0,495	
Gewicht	0,028	Beleg
vorherige Therapie mit Biologika	0,618	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,477	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,779	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,887	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,643	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,158	Hinweis
Land	0,913	
Region	0,664	

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response nach Alter - RCT

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response nach Alter				
Interaktionstest[a]				0,146
N‘	164	149		
Alter < 65				
N‘	155	138		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	95,00 (1,78)	94,32 (2,03)	1,33 [1,04; 1,69]	0,021
Alter ≥ 65				
N‘	9	11		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	100,00 (-)	81,82 (11,63)	2,72 [1,06; 6,95]	0,037

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-3-2-5

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 75 Response bis Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Die Effekte waren gleichgerichtet und in beiden Subgruppen statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter ausgegangen. Da die Altersgruppe ≥ 65 Jahre jedoch im Vergleich zur Altersgruppe < 65 Jahre nur geringe Fallzahlen hat, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (Tabelle 4-133).

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response nach Alter				
Interaktionstest[a]				0,110
N‘	154	143		
Alter < 65				
N‘	145	133		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	94,65 (1,90)	94,10 (2,11)	1,35 [1,06; 1,73]	0,016
Alter ≥ 65				
N‘	9	10		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	100,00 (-)	80,00 (12,65)	3,05 [1,16; 8,02]	0,024

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-3-2-5

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 75 Response bis Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Die Effekte waren gleichgerichtet und in beiden Subgruppen statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter ausgegangen. Da die Altersgruppe ≥ 65 Jahre jedoch im Vergleich zur Altersgruppe < 65 Jahre nur geringe Fallzahlen hat, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (Tabelle 4-134).

Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response nach Geschlecht				
Interaktionstest[a]				0,187
N‘	86	80		
Männlich				
N‘	54	54		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	90,74 (3,94)	91,53 (3,91)	1,27 [0,85; 1,89]	0,242
Weiblich				
N‘	32	26		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	-	92,00 (5,43)	2,00 [1,15; 3,49]	0,014

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-3-3-5

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 75 Response bis Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren gleichgerichtet und für die Subgruppe der weiblichen Patienten statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-135).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher auch im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response nach Gewicht – RCT

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response nach Gewicht				
Interaktionstest[a]				0,044
N‘	164	149		
Gewicht ≤ 100 kg				
N‘	124	117		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	98,39 (1,13)	93,42 (2,34)	1,58 [1,22; 2,05]	0,001
Gewicht > 100 kg				
N‘	40	32		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	85,04 (5,80)	93,25 (4,61)	0,88 [0,54; 1,46]	0,632

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-3-5-5

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 75 Response bis Woche 24 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in der Subgruppe Gewicht ≤ 100 kg zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-136).

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht-Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response nach Gewicht				
Interaktionstest[a]				0,020
N‘	86	80		
Gewicht ≤ 100 kg				
N‘	69	66		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	97,10 (2,02)	89,85 (3,83)	1,74 [1,22; 2,47]	0,002
Gewicht > 100 kg				
N‘	17	14		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	70,59 (11,05)	100,00 (-)	0,63 [0,29; 1,37]	0,242

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-3-5-5

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 75 Response bis Woche 24 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in der Subgruppe Gewicht ≤ 100 kg zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-137).

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht-Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response nach Gewicht				
Interaktionstest[a]				0,028
N‘	154	143		
Gewicht ≤ 100 kg				
N‘	118	113		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	98,31 (1,19)	93,18 (2,42)	1,64 [1,26; 2,14]	<0,001
Gewicht > 100 kg				
N‘	36	30		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	83,33 (6,40)	92,75 (4,93)	0,85 [0,50; 1,43]	0,534

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-3-5-5

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 75 Response bis Woche 24 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in der Subgruppe Gewicht ≤ 100 kg zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-138).

Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika - RCT

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika				
Interaktionstest[a]				0,116
N‘	140	128		
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja				
N‘	54	54		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	93,06 (3,57)	87,78 (4,56)	1,80 [1,20; 2,69]	0,004
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein				
N‘	86	74		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	96,47 (2,00)	95,74 (2,40)	1,19 [0,86; 1,64]	0,295

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-3-11-5

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 75 Response bis Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika. Die Effekte waren gleichgerichtet und in der Subgruppe der Patienten, bei denen mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika versagten oder unverträglich waren, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes auszugehen (Tabelle 4-139).

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika				
Interaktionstest[a]				0,158
N‘	131	122		
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja				
N‘	54	54		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	93,06 (3,57)	87,78 (4,56)	1,79 [1,20; 2,68]	0,005
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein				
N‘	77	68		
K-M Schätzer (%) PASI 75 Responder zu Woche 24 (SE)	96,05 (2,23)	95,35 (2,62)	1,22 [0,87; 1,72]	0,244

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-3-11-5

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 75 Response bis Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika. Die Effekte waren gleichgerichtet und in der Subgruppe der Patienten, bei denen mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika versagten oder unverträglich waren, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes auszugehen (Tabelle 4-140).

PASI 90 Responder

Tabelle 4-141: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

PASI 90 Responder		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,943	
Geschlecht	0,074	Hinweis
Schweregrad der Erkrankung	0,884	
Gewicht	0,391	
vorherige Therapie mit Biologika	0,193	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,500	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,920	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,861	
Land	N.E.	
Region	0,579	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-142: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

PASI 90 Responder		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,206	
Schweregrad der Erkrankung	0,825	
Gewicht	0,107	Hinweis
vorherige Therapie mit Biologika	0,770	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,937	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,689	
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-143: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

PASI 90 Responder		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,798	
Geschlecht	0,079	Hinweis
Schweregrad der Erkrankung	0,900	
Gewicht	0,665	
vorherige Therapie mit Biologika	0,174	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,500	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,920	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,753	
Land	N.E.	
Region	0,591	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

PASI 90 Responder nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 90 Responder nach Geschlecht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,074		
N‘	163	148			
Männlich					
N‘	105	102			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	78 (74,29)	69 (67,65)	1,41 [0,76; 2,60] 0,271	1,10 [0,92; 1,31] 0,295	0,07 [-0,06; 0,19] 0,292
Weiblich					
N‘	58	46			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	48 (82,76)	26 (56,52)	3,81 [1,54; 9,41] 0,004	1,46 [1,11; 1,94] 0,007	0,26 [0,09; 0,44] 0,003

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-3-3-3

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 90 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren gleichgerichtet und in der Subgruppe der weiblichen Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Von einer Modifikation des Behandlungseffektes ist nicht auszugehen (Tabelle 4-144).

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 90 Responder nach Geschlecht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,079		
N‘	153	142			
Männlich					
N‘	95	96			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	70 (73,68)	64 (66,67)	1,42 [0,75; 2,67] 0,280	1,11 [0,92; 1,33] 0,291	0,07 [-0,06; 0,20] 0,288
Weiblich					
N‘	58	46			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	48 (82,76)	26 (56,52)	3,80 [1,54; 9,39] 0,004	1,46 [1,11; 1,94] 0,007	0,26 [0,09; 0,44] 0,003

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Rato
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-3-3-3

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 90 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren gleichgerichtet und in der Subgruppe der weiblichen Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Von einer Modifikation des Behandlungseffektes ist nicht auszugehen (Tabelle 4-145).

PASI 90 Responder nach Gewicht – RCT

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 90 Responder nach Gewicht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,107		
N‘	86	79			
Gewicht ≤ 100 kg					
N‘	69	65			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	55 (79,71)	39 (60,00)	2,58 [1,19; 5,56] 0,016	1,33 [1,05; 1,67] 0,016	0,20 [0,04; 0,35] 0,011
Gewicht > 100 kg					
N‘	17	14			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	7 (41,18)	7 (50,00)	0,68 [0,16; 2,84] 0,594	0,82 [0,38; 1,78] 0,622	-0,09 [-0,44; 0,26] 0,622

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-3-5-3

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 90 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das das Gewicht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in der Subgruppe ≤ 100 kg statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-146).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

PASI 90 Responder nach vorheriger Therapie mit Biologika – RCT

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 90 Responder nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,193		
N‘	163	148			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	21			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	17 (54,84)	11 (52,38)	1,07 [0,35; 3,28] 0,910	1,05 [0,62; 1,76] 0,862	0,02 [-0,25; 0,30] 0,862
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	132	127			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	109 (82,58)	84 (66,14)	2,48 [1,38; 4,46] 0,002	1,25 [1,08; 1,45] 0,003	0,16 [0,06; 0,27] 0,002

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-3-6-3

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 90 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren gleichgerichtet und in der Subgruppe ohne vorherige Biologika-Therapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes auszugehen (Tabelle 4-147).

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 90 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 90 Responder nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,174		
N‘	153	142			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	21			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	17 (54,84)	11 (52,38)	1,07 [0,35; 3,28] 0,907	1,05 [0,62; 1,76] 0,862	0,02 [-0,25; 0,30] 0,862
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	122	121			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	101 (82,79)	79 (65,29)	2,59 [1,41; 4,76] 0,002	1,27 [1,09; 1,48] 0,002	0,17 [0,07; 0,28] 0,002

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-3-6-3

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 90 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren gleichgerichtet und in der Subgruppe ohne vorherige Biologika-Therapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes auszugehen (Tabelle 4-148).

Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response

Tabelle 4-149: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,625	
Geschlecht	0,033	Beleg
Schweregrad der Erkrankung	0,793	
Gewicht	0,065	Hinweis
vorherige Therapie mit Biologika	0,134	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,802	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,667	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,351	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,133	Hinweis
Land	0,663	
Region	0,544	

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-150: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,745	
Geschlecht	0,049	Beleg
Schweregrad der Erkrankung	0,925	
Gewicht	0,012	Beleg
vorherige Therapie mit Biologika	0,868	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,966	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,459	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,603	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,328	
Land	0,546	
Region	0,421	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-151: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,855	
Geschlecht	0,025	Beleg
Schweregrad der Erkrankung	0,842	
Gewicht	0,048	Beleg
vorherige Therapie mit Biologika	0,148	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,802	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,667	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,338	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,098	Hinweis
Land	0,707	
Region	0,500	

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle:(42)

Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response nach Geschlecht				
Interaktionstest[a]				0,033
N‘	164	149		
Männlich				
N‘	106	102		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	80,84 (3,87)	81,47 (3,93)	1,28 [0,94; 1,73]	0,112
Weiblich				
N‘	58	47		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	90,30 (3,99)	63,04 (7,12)	2,29 [1,47; 3,57]	<0,001

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-3-3-6

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response bis Woche 24 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren gleichgerichtet und in der Subgruppe der weiblichen Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes auszugehen (Tabelle 4-152).

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response nach Geschlecht				
Interaktionstest[a]				0,049
N‘	86	80		
Männlich				
N‘	54	54		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	75,58 (5,93)	73,10 (6,14)	1,36 [0,88; 2,11]	0,163
Weiblich				
N‘	32	26		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	88,28 (5,88)	56,00 (9,93)	2,88 [1,57; 5,29]	0,001

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-3-3-6

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response bis Woche 24 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren gleichgerichtet und in der Subgruppe der weiblichen Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes auszugehen (Tabelle 4-153).

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response nach Geschlecht				
Interaktionstest[a]				0,025
N‘	154	143		
Männlich				
N‘	96	96		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	78,80 (4,23)	81,35 (4,07)	1,22 [0,89; 1,68]	0,213
Weiblich				
N‘	58	47		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	90,30 (3,99)	63,04 (7,12)	2,28 [1,46; 3,56]	<0,001

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-3-3-6

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response bis Woche 24 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren gleichgerichtet und in der Subgruppe der weiblichen Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes auszugehen (Tabelle 4-154).

Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response nach Gewicht – RCT

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response nach Gewicht				
Interaktionstest[a]				0,065
N‘	164	149		
Gewicht ≤ 100 kg				
N‘	124	117		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	88,60 (2,87)	76,21 (3,98)	1,75 [1,33; 2,31]	<0,001
Gewicht > 100 kg				
N‘	40	32		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	70,38 (7,46)	73,69 (8,13)	0,98 [0,57; 1,70]	0,950

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-3-5-6

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response bis Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und für die Subgruppe ≤ 100 kg zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-155).

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht-Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response nach Gewicht				
Interaktionstest[a]				0,012
N‘	86	80		
Gewicht ≤ 100 kg				
N‘	69	66		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	88,20 (3,92)	68,13 (5,83)	2,17 [1,48; 3,17]	<0,001
Gewicht > 100 kg				
N‘	17	14		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	47,71 (12,27)	65,71 (13,07)	0,61 [0,25; 1,53]	0,293

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-3-5-6

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response bis Woche 24 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und für die Subgruppe ≤ 100 kg zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-156).

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht-Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response nach Gewicht				
Interaktionstest[a]				0,048
N‘	154	143		
Gewicht ≤ 100 kg				
N‘	118	113		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	88,02 (3,00)	76,26 (4,05)	1,74 [1,31; 2,31]	<0,001
Gewicht > 100 kg				
N‘	36	30		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	66,88 (8,12)	71,81 (8,60)	0,91 [0,51; 1,62]	0,739

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-3-5-6

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response bis Woche 24 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und für die Subgruppe ≤ 100 kg zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-157).

Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response nach vorheriger Therapie mit Biologika - RCT

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response nach vorheriger Therapie mit Biologika				
Interaktionstest[a]				0,134
N‘	164	149		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja				
N‘	31	21		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	61,98 (8,83)	61,90 (10,60)	0,99 [0,50; 1,97]	0,983
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein				
N‘	133	128		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	89,40 (2,70)	77,78 (3,74)	1,74 [1,33; 2,28]	<0,001

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-3-6-6

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response bis Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in der Subgruppe ohne vorherige Biologika-Therapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Die Effektumkehr war nur minimal, da das HR für die Subgruppe der Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika bei 0,99 und für die Subgruppe der Patienten ohne vorherige Therapie mit Biologika bei 1,74 lag. Eine Modifikation des Behandlungseffektes kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-158).

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response nach vorheriger Therapie mit Biologika				
Interaktionstest[a]				0,148
N‘	154	143		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja				
N‘	31	21		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	61,98 (8,83)	61,90 (10,60)	0,99 [0,50; 1,97]	0,988
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein				
N‘	123	122		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	88,53 (2,91)	77,51 (3,85)	1,72 [1,30; 2,27]	<0,001

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-3-6-6

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response bis Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in der Subgruppe ohne vorherige Biologika-Therapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Die Effektumkehr war nur minimal, da das HR für die Subgruppe der Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika bei 0,99 und für die Subgruppe der Patienten ohne vorherige Therapie mit Biologika bei 1,72 lag. Eine Modifikation des Behandlungseffektes kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-159).

Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika - RCT

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika				
Interaktionstest[a]				0,133
N‘	140	128		
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja				
N‘	54	54		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	78,35 (5,69)	60,04 (6,76)	2,06 [1,31; 3,23]	0,002
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein				
N‘	86	74		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	85,69 (3,82)	86,03 (4,14)	1,34 [0,95; 1,88]	0,093

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-3-11-6

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response bis Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika. Die Effekte waren gleichgerichtet und für die Subgruppe mit Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes auszugehen (Tabelle 4-160).

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika				
Interaktionstest[a]				0,098
N‘	131	122		
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja				
N‘	54	54		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	78,35 (5,69)	60,04 (6,76)	2,05 [1,31; 3,22]	0,002
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein				
N‘	77	68		
K-M Schätzer (%) PASI 90 Responder zu Woche 24 (SE)	83,97 (4,24)	86,29 (4,30)	1,26 [0,88; 1,81]	0,199

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
K-M.. Kaplan-Meier
HR ... Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell)
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-3-11-6

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen der PASI 90 Response bis Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika. Die Effekte waren gleichgerichtet und für die Subgruppe mit Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes auszugehen (Tabelle 4-161).

PASI 100 Responder

Tabelle 4-162: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

PASI 100 Responder		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,075	Hinweis
Geschlecht	0,566	
Schweregrad der Erkrankung	0,893	
Gewicht	0,465	
vorherige Therapie mit Biologika	0,802	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,212	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,458	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,315	
Land	N.E.	
Region	0,076	Hinweis

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-163: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

PASI 100 Responder		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,651	
Geschlecht	0,535	
Schweregrad der Erkrankung	0,407	
Gewicht	0,719	
vorherige Therapie mit Biologika	0,092	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,304	
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-164: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

PASI 100 Responder		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,120	Hinweis
Geschlecht	0,705	
Schweregrad der Erkrankung	0,982	
Gewicht	0,441	
vorherige Therapie mit Biologika	0,884	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,212	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,458	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,434	
Land	N.E.	
Region	0,089	Hinweis

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

PASI 100 Responder nach Alter – RCT

Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 100 Responder nach Alter					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,075		
N‘	163	148			
Alter < 65					
N‘	154	137			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	67 (43,51)	48 (35,04)	1,49 [0,92; 2,41] 0,108	1,24 [0,93; 1,66] 0,144	0,08 [-0,03; 0,20] 0,138
Alter ≥ 65					
N‘	9	11			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	6 (66,67)	2 (18,18)	10,58 [1,29; 86,92] 0,028	3,67 [0,96; 13,95] 0,057	0,48 [0,10; 0,87] 0,013

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-3-2-4

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 100 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Die Effekte waren gleichgerichtet und für die Subgruppe Alter ≥ 65 bezogen auf das OR und die RD statistisch signifikant zugunsten für Secukinumab. Die Ergebnisse des RR bestätigen diese Aussage. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen. Da die Altersgruppe ≥ 65 Jahre jedoch im Vergleich zur Altersgruppe < 65 Jahre nur geringe Fallzahlen hat, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (Tabelle 4-165).

Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 100 Responder nach Alter					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,120		
N‘	153	142			
Alter < 65					
N‘	144	132			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	64 (44,44)	45 (34,09)	1,60 [0,97; 2,62] 0,063	1,30 [0,97; 1,76] 0,082	0,10 [-0,01; 0,22] 0,077
Alter ≥ 65					
N‘	9	10			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	6 (66,67)	2 (20,00)	8,89 [1,08; 73,28] 0,042	3,33 [0,89; 12,51] 0,074	0,47 [0,07; 0,86] 0,021

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen: (42), Tabelle D-3-2-4

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 100 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Die Effekte waren gleichgerichtet und für die Subgruppe Alter ≥ 65 bezogen auf das OR und die RD statistisch signifikant zugunsten für Secukinumab. Die Ergebnisse des RR bestätigen diese Aussage. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen. Da die Altersgruppe ≥ 65 Jahre jedoch im Vergleich zur Altersgruppe < 65 Jahre nur geringe Fallzahlen hat, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (Tabelle 4-166).

PASI 100 Responder nach vorheriger Therapie mit Biologika – RCT

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 100 Responder nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,092		
N‘	86	79			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	23	12			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	10 (43,48)	1 (8,33)	11,06 [1,16; 105,67] 0,037	5,22 [0,75; 36,07] 0,094	0,35 [0,10; 0,61] 0,007
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	63	67			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	27 (42,86)	23 (34,33)	1,43 [0,69; 2,99] 0,336	1,25 [0,81; 1,93] 0,320	0,09 [-0,08; 0,25] 0,317

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-3-6-4

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 100 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren gleichgerichtet und für die Subgruppe der Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika bezogen auf das OR und die RD statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab. Die Ergebnisse des RR bestätigen diese Aussage. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-167).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher auch im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

PASI 100 Responder nach Region – RCT

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region – Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 100 Responder nach Region					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a] – alle Regionen			0,076		
N‘	163	148			
Asien und Afrika					
N‘	14	20			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	2 (14,29)	4 (20,00)	0,68 [0,11; 4,35] 0,682	0,71 [0,15; 3,38] 0,671	-0,06 [-0,31; 0,20] 0,659
Osteuropa					
N‘	12	9			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	6 (50,00)	4 (44,44)	1,60 [0,27; 9,45] 0,602	1,13 [0,45; 2,83] 0,803	0,06 [-0,38; 0,49] 0,800
Nordamerika und Australien					
N‘	25	22			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	15 (60,00)	3 (13,64)	9,25 [2,10; 40,86] 0,003	4,40 [1,47; 13,21] 0,008	0,46 [0,22; 0,70] <0,001

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Westeuropa					
N‘	112	97			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	50 (44,64)	39 (40,21)	1,25 [0,71; 2,20] 0,437	1,11 [0,81; 1,53] 0,519	0,04 [-0,09; 0,18] 0,517

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-3-13-4

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 100 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Region. Die Effekte waren insgesamt nicht gleichgerichtet und in der Subgruppe Nordamerika und Australien zeigte sich eine statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Secukinumab. Eine Modifikation des Behandlungseffekts kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen kann jedoch keine valide Interpretation getroffen werden (Tabelle 4-168).

Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt PASI 100 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
PASI 100 Responder nach Region					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a] – alle Regionen			0,089		
N‘	153	142			
Asien und Afrika					
N‘	14	20			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	2 (14,29)	4 (20,00)	0,68 [0,11; 4,35] 0,681	0,71 [0,15; 3,38] 0,671	-0,06 [-0,31; 0,20] 0,659

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Osteuropa					
N‘	12	9			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	6 (50,00)	4 (44,44)	1,55 [0,26; 9,05] 0,628	1,13 [0,45; 2,83] 0,803	0,06 [-0,38; 0,49] 0,800
Nordamerika und Australien					
N‘	25	22			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	15 (60,00)	3 (13,64)	9,17 [2,09; 40,19] 0,003	4,40 [1,47; 13,21] 0,008	0,46 [0,22; 0,70] <0,001
Westeuropa					
N‘	102	91			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	47 (46,08)	36 (39,56)	1,35 [0,75; 2,42] 0,313	1,16 [0,84; 1,62] 0,364	0,07 [-0,07; 0,20] 0,360

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen: (42) , Tabelle D-3-13-4

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für die PASI 100 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Region. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in der Subgruppe Nordamerika und Australien zeigte sich eine statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Secukinumab. Eine Modifikation des Behandlungseffekts kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen kann jedoch keine valide Interpretation getroffen werden (Tabelle 4-169).

Krankheitsschub

Tabelle 4-170: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Krankheitsschub zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

Krankheitsschub		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	1,000	
Geschlecht	0,409	
Schweregrad der Erkrankung	1,000	
Gewicht	0,887	
vorherige Therapie mit Biologika	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,704	
Land	N.E.	
Region	0,338	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-171: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Krankheitsschub zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

Krankheitsschub		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,425	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	0,482	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,919	
Land	N.E.	
Region	1,000	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Tabelle 4-172: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Krankheitsschub zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

Krankheitsschub		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,539	
Geschlecht	0,408	
Schweregrad der Erkrankung	1,000	
Gewicht	0,874	
vorherige Therapie mit Biologika	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,720	
Land	N.E.	
Region	0,335	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: : (42)

Für den Endpunkt Krankheitsschub ergaben die Subgruppenanalysen keine Hinweise oder Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes. Daher erfolgt keine Detaildarstellung der Ergebnisse.

4.3.1.3.2.3 IGA mod 2011 - RCT

IGA mod 2011 Score

Tabelle 4-173: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt IGA mod 2011 Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

IGA mod 2011 Score für Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	N.E.	
Land	N.E.	
Region	N.E.	
IGA mod 2011 Score für Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,530	
Geschlecht	0,314	
Schweregrad der Erkrankung	0,428	
Gewicht	0,435	
vorherige Therapie mit Biologika	0,170	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,471	
Land	N.E.	
Region	0,135	Hinweis

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-174: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt IGA mod 2011 Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

IGA mod 2011 Score für Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	N.E.	
Land	N.E.	
Region	N.E.	
IGA mod 2011 Score für Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach		
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,392	
Schweregrad der Erkrankung	0,485	
Gewicht	0,466	
vorherige Therapie mit Biologika	0,089	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,461	
Land	N.E.	
Region	0,367	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-175: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt IGA mod 2011 Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

IGA mod 2011 Score für Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	N.E.	
Land	N.E.	
Region	N.E.	
IGA mod 2011 Score für Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach		
Alter	0,499	
Geschlecht	0,324	
Schweregrad der Erkrankung	0,352	
Gewicht	0,456	
vorherige Therapie mit Biologika	0,170	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,452	
Land	N.E.	
Region	0,135	Hinweis

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

IGA mod 2011 nach vorheriger Therapie mit Biologika - RCT

Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
IGA mod 2011 nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Baseline					
N‘	164	149			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	21			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	13 (41,94)	12 (57,14)			
schwere Erkrankung (n(%))	18 (58,06)	9 (42,86)			
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	133	128			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	75 (56,39)	72 (56,25)			
schwere Erkrankung (n(%))	58 (43,61)	56 (43,75)			
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,170		

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N‘	158	140			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	30	20			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	30 (100,00)	17 (85,00)	-	1,18 [0,97; 1,44] 0,098	0,15 [-0,01; 0,31] 0,060
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	128	120			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (0,78)	0 (0,00)	-	2,81 [0,12; 68,41] 0,525	0,01 [-0,01; 0,02] 0,315
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	125 (97,66)	118 (98,33)	0,72 [0,06; 6,42] 1,000	0,99 [0,96; 1,03] 0,703	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,703

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-4-6-1

In der Hauptanalyse war der Interaktionsterm für die Variable „Vorherige Therapie mit Biologika“ für den Endpunkt IGA mod 2011 zu Woche 24 für Patienten mit Verschlechterung nicht schätzbar. Für Patienten mit Verbesserung lag ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die vorherige Therapie mit Biologika vor. Die Effekte in den Subgruppen für Patienten mit Verbesserung waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-176).

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
IGA mod 2011 nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Baseline					
N‘	86	80			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	23	12			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	10 (43,48)	8 (66,67)			
schwere Erkrankung (n(%))	13 (56,52)	4 (33,33)			
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	63	68			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	34 (53,97)	35 (51,47)			
schwere Erkrankung (n(%))	29 (46,03)	33 (48,53)			
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,089		

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N‘	81	76			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	22	11			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	22 (100,00)	9 (81,82)	-	1,24 [0,92; 1,66] 0,162	0,18 [-0,05; 0,41] 0,118
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	59	65			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (1,69)	0 (0,00)	-	3,30 [0,14; 79,47] 0,462	0,02 [-0,02; 0,05] 0,313
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	57 (96,61)	65 (100,00)	-	0,97 [0,91; 1,02] 0,228	-0,03 [-0,08; 0,01] 0,150

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-4-6-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 war der Interaktionsterm für die Variable „Vorherige Therapie mit Biologika“ für den Endpunkt IGA mod 2011 zu Woche 24 für Patienten mit Verschlechterung nicht schätzbar. Für Patienten mit Verbesserung lag ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die vorherige Therapie mit Biologika vor. Die Effekte in den Subgruppen für Patienten mit Verbesserung waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-177).

Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
IGA mod 2011 nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Baseline					
N‘	154	143			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	21			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	13 (41,94)	12 (57,14)			
schwere Erkrankung (n(%))	18 (58,06)	9 (42,86)			
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	123	122			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	70 (56,91)	67 (54,92)			
schwere Erkrankung (n(%))	53 (43,09)	55 (45,08)			
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,170		

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N‘	148	134			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	30	20			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	30 (100,00)	17 (85,00)	-	1,18 [0,97; 1,44] 0,098	0,15 [-0,01; 0,31] 0,060
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	118	114			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (0,85)	0 (0,00)	-	2,90 [0,12; 70,44] 0,513	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	115 (97,46)	112 (98,25)	0,71 [0,06; 6,37] 1,000	0,99 [0,95; 1,03] 0,679	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,678

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-4-6-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 war der Interaktionsterm für die Variable „Vorherige Therapie mit Biologika“ für den Endpunkt IGA mod 2011 zu Woche 24 für Patienten mit Verschlechterung nicht schätzbar. Für Patienten mit Verbesserung lag ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die vorherige Therapie mit Biologika vor. Die Effekte in den Subgruppen für Patienten mit Verbesserung waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-178).

IGA mod 2011 nach Region – RCT

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
IGA mod 2011 nach Region					
Baseline					
N‘	164	149			
Asien und Afrika					
N‘	14	20			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	10 (71,43)	16 (80,00)			
schwere Erkrankung (n(%))	4 (28,57)	4 (20,00)			
Osteuropa					
N‘	13	9			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	8 (61,54)	6 (66,67)			
schwere Erkrankung (n(%))	5 (38,46)	3 (33,33)			

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Nordamerika und Australien					
N‘	25	22			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	19 (76,00)	15 (68,18)			
schwere Erkrankung (n(%))	6 (24,00)	7 (31,82)			
Westeuropa					
N‘	112	98			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	51 (45,54)	47 (47,96)			
schwere Erkrankung (n(%))	61 (54,46)	51 (52,04)			
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,135		
N‘	158	140			
Asien und Afrika					
N‘	14	18			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (7,14)	0 (0,00)	-	3,80 [0,17; 86,76] 0,403	0,07 [-0,06; 0,21] 0,299
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	12 (85,71)	17 (94,44)	0,40 [0,01; 8,39] 0,871	0,91 [0,71; 1,16] 0,431	-0,09 [-0,30; 0,12] 0,419

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Osteuropa					
N‘	11	9			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	11 (100,00)	9 (100,00)	-	1,01 [0,84; 1,21] 0,926	-
Nordamerika und Australien					
N‘	25	20			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	24 (96,00)	17 (85,00)	5,12 [0,36; 298,84] 0,342	1,13 [0,92; 1,38] 0,235	0,11 [-0,06; 0,28] 0,216
Westeuropa					
N‘	108	93			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	108 (100,00)	92 (98,92)	-	1,01 [0,98; 1,04] 0,433	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-4-13-1

In der Hauptanalyse war der Interaktionsterm für den Endpunkt IGA mod 2011 zu Woche 24 für Patienten mit Verschlechterung nicht schätzbar. Für Patienten mit Verbesserung lag ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Region vor. Die Effekte in den Subgruppen für Patienten mit Verbesserung waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in den Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen. Da einige Regionsvariablen jedoch nur geringe Fallzahlen haben, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (Tabelle 4-179).

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
IGA mod 2011 nach Region					
Baseline					
N‘	154	143			
Asien und Afrika					
N‘	14	20			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	10 (71,43)	16 (80,00)			
schwere Erkrankung (n(%))	4 (28,57)	4 (20,00)			
Osteuropa					
N‘	13	9			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	8 (61,54)	6 (66,67)			
schwere Erkrankung (n(%))	5 (38,46)	3 (33,33)			

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Nordamerika und Australien					
N‘	25	22			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	19 (76,00)	15 (68,18)			
schwere Erkrankung (n(%))	6 (24,00)	7 (31,82)			
Westeuropa					
N‘	102	92			
symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
beinahe symptomfrei (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
leichte Erkrankung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
moderate Erkrankung (n(%))	46 (45,10)	42 (45,65)			
schwere Erkrankung (n(%))	56 (54,90)	50 (54,35)			
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,135		

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N‘	148	134			
Asien und Afrika					
N‘	14	18			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (7,14)	0 (0,00)	-	3,80 [0,17; 86,76] 0,403	0,07 [-0,06; 0,21] 0,299
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	12 (85,71)	17 (94,44)	0,40 [0,01; 8,39] 0,871	0,91 [0,71; 1,16] 0,431	-0,09 [-0,30; 0,12] 0,419
Osteuropa					
N‘	11	9			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	11 (100,00)	9 (100,00)	-	1,01 [0,84; 1,21] 0,926	-
Nordamerika und Australien					
N‘	25	20			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	24 (96,00)	17 (85,00)	5,12 [0,36; 298,84] 0,342	1,13 [0,92; 1,38] 0,235	0,11 [-0,06; 0,28] 0,216

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Westeuropa					
N‘	98	87			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	98 (100,00)	86 (98,85)	-	1,01 [0,98; 1,04] 0,441	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-4-13-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 war der Interaktionsterm für den Endpunkt IGA mod 2011 war zu Woche 24 für Patienten mit Verschlechterung nicht schätzbar. Für Patienten mit Verbesserung lag ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Region vor. Die Effekte in den Subgruppen für Patienten mit Verbesserung waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in den Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen. Da einige Regionsvariablen jedoch nur geringe Fallzahlen haben, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (Tabelle 4-180).

IGA mod 2011 0 oder 1 Responder

Tabelle 4-181: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

IGA mod 2011 0 oder 1 Responder		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,925	
Geschlecht	0,161	Hinweis
Schweregrad der Erkrankung	0,378	
Gewicht	0,404	
vorherige Therapie mit Biologika	0,964	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,721	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,783	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,364	
Land	N.E.	
Region	0,135	Hinweis

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-182: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

IGA mod 2011 0 oder 1 Responder		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,392	
Schweregrad der Erkrankung	0,955	
Gewicht	0,095	Hinweis
vorherige Therapie mit Biologika	0,205	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,680	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,212	
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-183: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

IGA mod 2011 0 oder 1 Responder		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,973	
Geschlecht	0,202	
Schweregrad der Erkrankung	0,366	
Gewicht	0,631	
vorherige Therapie mit Biologika	0,877	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,721	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,783	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,250	
Land	N.E.	
Region	0,157	Hinweis

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

IGA mod 2011 0 oder 1 Responder nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
IGA mod 2011 0 oder 1 Responder nach Geschlecht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,161		
N‘	163	148			
Männlich					
N‘	105	102			
Anzahl Patienten mit IGA mod 2011 0 oder 1 Response (n(%))	81 (77,14)	76 (74,51)	1,21 [0,63; 2,32] 0,559	1,04 [0,89; 1,21] 0,659	0,03 [-0,09; 0,14] 0,658
Weiblich					
N‘	58	46			
Anzahl Patienten mit IGA mod 2011 0 oder 1 Response (n(%))	48 (82,76)	30 (65,22)	2,70 [1,08; 6,79] 0,034	1,27 [1,00; 1,62] 0,053	0,18 [0,01; 0,34] 0,041

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-4-3-2

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Response einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren in den Subgruppen gleichgerichtet zugunsten von Secukinumab. In der Subgruppe der Frauen zeigte sich ein signifikanter Unterschied für das OR und die RD. Die Ergebnisse des RR bestätigen diese Aussage. Es wird nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen (Tabelle 4-184).

IGA mod 2011 0 oder 1 Responder nach Gewicht - RCT

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
IGA mod 2011 0 oder 1 Responder nach Gewicht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,095		
N‘	86	79			
Gewicht ≤ 100 kg					
N‘	69	65			
Anzahl Patienten mit IGA mod 2011 0 oder 1 Response (n(%))	56 (81,16)	45 (69,23)	1,91 [0,85; 4,25] 0,115	1,17 [0,96; 1,43] 0,116	0,12 [-0,03; 0,26] 0,108
Gewicht > 100 kg					
N‘	17	14			
Anzahl Patienten mit IGA mod 2011 0 oder 1 Response (n(%))	9 (52,94)	10 (71,43)	0,45 [0,10; 2,01] 0,294	0,74 [0,42; 1,29] 0,292	-0,18 [-0,52; 0,15] 0,280

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-4-5-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Response einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-185).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

IGA mod 2011 0 oder 1 Responder nach Region – RCT

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
IGA mod 2011 0 oder 1 Responder nach Region					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,135		
N‘	163	148			
Asien und Afrika					
N‘	14	20			
Anzahl Patienten mit IGA mod 2011 0 oder 1 Response (n(%))	10 (71,43)	9 (45,00)	3,22 [0,74; 13,98] 0,119	1,59 [0,88; 2,85] 0,123	0,26 [-0,06; 0,59] 0,107
Osteuropa					
N‘	12	9			
Anzahl Patienten mit IGA mod 2011 0 oder 1 Response (n(%))	8 (66,67)	8 (88,89)	0,30 [0,03; 3,34] 0,326	0,75 [0,47; 1,19] 0,222	-0,22 [-0,56; 0,11] 0,196
Nordamerika und Australien					
N‘	25	22			
Anzahl Patienten mit IGA mod 2011 0 oder 1 Response (n(%))	21 (84,00)	12 (54,55)	4,14 [1,05; 16,37] 0,043	1,54 [1,01; 2,34] 0,043	0,29 [0,04; 0,55] 0,022

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Westeuropa					
N‘	112	97			
Anzahl Patienten mit IGA mod 2011 0 oder 1 Response (n(%))	90 (80,36)	77 (79,38)	1,12 [0,56; 2,23] 0,750	1,01 [0,88; 1,16] 0,861	0,01 [-0,10; 0,12] 0,861

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-4-13-2

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Response einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Region. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in der Subgruppe Nordamerika und Australien statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts kann daher nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen kann jedoch keine valide Interpretation getroffen werden (Tabelle 4-186).

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
IGA mod 2011 0 oder 1 Responder nach Region					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,157		
N‘	153	142			
Asien und Afrika					
N‘	14	20			
Anzahl Patienten mit IGA mod 2011 0 oder 1 Response (n(%))	10 (71,43)	9 (45,00)	3,20 [0,74; 13,88] 0,120	1,59 [0,88; 2,85] 0,123	0,26 [-0,06; 0,59] 0,107

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Osteuropa					
N‘	12	9			
Anzahl Patienten mit IGA mod 2011 0 oder 1 Response (n(%))	8 (66,67)	8 (88,89)	0,29 [0,03; 3,28] 0,319	0,75 [0,47; 1,19] 0,222	-0,22 [-0,56; 0,11] 0,196
Nordamerika und Australien					
N‘	25	22			
Anzahl Patienten mit IGA mod 2011 0 oder 1 Response (n(%))	21 (84,00)	12 (54,55)	4,15 [1,05; 16,38] 0,042	1,54 [1,01; 2,34] 0,043	0,29 [0,04; 0,55] 0,022
Westeuropa					
N‘	102	91			
Anzahl Patienten mit IGA mod 2011 0 oder 1 Response (n(%))	82 (80,39)	71 (78,02)	1,21 [0,60; 2,45] 0,597	1,03 [0,89; 1,19] 0,686	0,02 [-0,09; 0,14] 0,686

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-4-13-2

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt IGA mod 2011 0 oder 1 Response einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Region. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in der Subgruppe Nordamerika und Australien statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts kann daher nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen kann jedoch keine valide Interpretation getroffen werden (Tabelle 4-187).

4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-188: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

Unerwünschte Ereignisse		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,705	
Geschlecht	0,692	
Schweregrad der Erkrankung	0,449	
Gewicht	0,416	
vorherige Therapie mit Biologika	0,618	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,364	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,486	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,706	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,079	Hinweis
Land	N.E.	
Region	0,475	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-189: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

Unerwünschte Ereignisse		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,488	
Schweregrad der Erkrankung	0,855	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	0,563	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	

Unerwünschte Ereignisse		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,198	Hinweis
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-190: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

Unerwünschte Ereignisse		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,864	
Geschlecht	0,757	
Schweregrad der Erkrankung	0,360	
Gewicht	0,380	
vorherige Therapie mit Biologika	0,578	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,364	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,486	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,694	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,088	Hinweis
Land	N.E.	
Region	0,491	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

Unerwünschte Ereignisse nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – RCT

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 163)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 148)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,079		
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja	N=54	N=54			
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (n(%))	39 (72,22)	45 (83,33)	0,52 [0,20; 1,32] 0,169	0,87 [0,71; 1,06] 0,169	-0,11 [-0,27; 0,04] 0,161
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein	N=85	N=73			
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (n(%))	68 (80,00)	53 (72,60)	1,51 [0,72; 3,16] 0,275	1,10 [0,92; 1,31] 0,281	0,07 [-0,06; 0,21] 0,276

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-6-11-1

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika. Die Effekte in den Subgruppen waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-191).

Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,198		
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja	N=50	N=50			
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (n(%))	37 (74,00)	44 (88,00)	0,39 [0,13; 1,12] 0,081	0,84 [0,69; 1,02] 0,079	-0,14 [-0,29; 0,01] 0,070
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein	N=30	N=24			
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (n(%))	26 (86,67)	20 (83,33)	1,30 [0,29; 5,85] 0,732	1,04 [0,83; 1,31] 0,735	0,03 [-0,16; 0,23] 0,734

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-6-11-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika. Die Effekte in den Subgruppen waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-192).

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 153)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 142)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,088		
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja	N=54	N=54			
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (n(%))	39 (72,22)	45 (83,33)	0,52 [0,20; 1,32] 0,169	0,87 [0,71; 1,06] 0,169	-0,11 [-0,27; 0,04] 0,161
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein	N=76	N=67			
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (n(%))	60 (78,95)	48 (71,64)	1,48 [0,69; 3,19] 0,312	1,10 [0,91; 1,33] 0,317	0,07 [-0,07; 0,21] 0,312

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-6-11-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika. Die Effekte in den Subgruppen waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-193).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-194: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,493	
Geschlecht	0,688	
Schweregrad der Erkrankung	0,184	Hinweis
Gewicht	0,997	
vorherige Therapie mit Biologika	0,208	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,765	
Land	N.E.	
Region	1,000	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-195: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	0,708	
vorherige Therapie mit Biologika	0,496	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,759	
Land	N.E.	
Region	1,000	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-196: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,461	
Geschlecht	0,668	
Schweregrad der Erkrankung	0,198	Hinweis
Gewicht	0,981	
vorherige Therapie mit Biologika	0,200	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,748	
Land	N.E.	
Region	1,000	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad der Erkrankung – RCT

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT zu Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 163)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 148)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad der Erkrankung					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,184		
Mittelschwere Psoriasis	N=44	N=46			
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n(%))	0 (0,00)	2 (4,35)	-	0,21 [0,01; 4,23] 0,308	-0,04 [-0,10; 0,02] 0,148
Schwere Psoriasis	N=119	N=102			
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n(%))	7 (5,88)	3 (2,94)	2,06 [0,45; 12,65] 0,474	2,00 [0,53; 7,53] 0,306	0,03 [-0,02; 0,08] 0,281

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-6-4-1

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Schweregrad der Erkrankung. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-197).

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT zu Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 153)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 142)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad der Erkrankung					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,198		
Mittelschwere Psoriasis	N=40	N=45			
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n(%))	0 (0,00)	2 (4,44)	-	0,22 [0,01; 4,54] 0,330	-0,04 [-0,10; 0,02] 0,148
Schwere Psoriasis	N=113	N=97			
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n(%))	7 (6,19)	3 (3,09)	2,06 [0,45; 12,71] 0,472	2,00 [0,53; 7,54] 0,304	0,03 [-0,03; 0,09] 0,280

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-6-4-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Schweregrad der Erkrankung. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-198).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Tabelle 4-199: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,165	Hinweis
Schweregrad der Erkrankung	0,229	
Gewicht	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	1,000	
Land	N.E.	
Region	0,452	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-200: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,156	Hinweis
Schweregrad der Erkrankung	0,245	
Gewicht	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	1,000	
Land	N.E.	
Region	0,460	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-201: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,160	Hinweis
Schweregrad der Erkrankung	0,242	
Gewicht	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	1,000	
Land	N.E.	
Region	0,444	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-202: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 163)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 148)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten nach Geschlecht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,165		
Männlich	N=105	N=102			
Anzahl Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (n(%))	4 (3,81)	0 (0,00)	-	8,75 [0,48; 160,40] 0,144	0,04 [0,00; 0,07] 0,041
Weiblich	N=58	N=46			
Anzahl Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (n(%))	0 (0,00)	1 (2,17)	-	0,27 [0,01; 6,37] 0,413	-0,02 [-0,06; 0,02] 0,312

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-6-3-1

In der Hauptanalyse ergaben die Interaktionstests zu Woche 24 für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-202).

Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 79)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten nach Geschlecht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,156		
Männlich	N=54	N=54			
Anzahl Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (n(%))	4 (7,41)	0 (0,00)	-	9,00 [0,50; 163,20] 0,137	0,07 [0,00; 0,14] 0,038
Weiblich	N=32	N=25			
Anzahl Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (n(%))	0 (0,00)	1 (4,00)	-	0,26 [0,01; 6,18] 0,407	-0,04 [-0,12; 0,04] 0,307

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-6-3-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergaben die Interaktionstests zu Woche 24 für die unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen. Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse war der Interaktionstest nicht schätzbar (Tabelle 4-203).

Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 153)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 142)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten nach Geschlecht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,160		
Männlich	N=95	N=96			
Anzahl Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (n(%))	4 (4,21)	0 (0,00)	-	9,09 [0,50; 166,61] 0,137	0,04 [0,00; 0,08] 0,041
Weiblich	N=58	N=46			
Anzahl Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (n(%))	0 (0,00)	1 (2,17)	-	0,27 [0,01; 6,37] 0,413	-0,02 [-0,06; 0,02] 0,312

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-6-3-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergaben die Interaktionstests zu Woche 24 für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-204).

Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse werden nur Subgruppenanalysen für die Kategorien Infektionen und Infestationen sowie für Hypersensitivität gezeigt, da die Fallzahl in den anderen Kategorien zu klein war (siehe Tabelle 4-64, Tabelle 4-65, Tabelle 4-66).

Tabelle 4-205: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse

Infektionen und Infestationen		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,292	
Geschlecht	0,017	Beleg
Schweregrad der Erkrankung	0,345	
Gewicht	0,397	
vorherige Therapie mit Biologika	0,085	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,478	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,260	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,731	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,482	
Land	N.E.	
Region	0,767	
Hypersensitivität		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,588	
Schweregrad der Erkrankung	0,962	
Gewicht	0,322	
vorherige Therapie mit Biologika	0,506	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,794	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,824	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,915	

Hypersensitivität		
Interaktionstest[a]	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (52)

Tabelle 4-206: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

Infektionen und Infestationen		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,009	Beleg
Schweregrad der Erkrankung	0,215	
Gewicht	0,066	Hinweis
vorherige Therapie mit Biologika	0,486	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,767	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,462	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,686	
Land	N.E.	
Region	N.E.	
Hypersensitivität		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,608	
Schweregrad der Erkrankung	0,912	
Gewicht	0,852	
vorherige Therapie mit Biologika	0,182	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	

Hypersensitivität		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,484	
Land	N.E.	
Region	0,548	
N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war) a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist. Quelle: (53)		

Tabelle 4-207: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

Infektionen und Infestationen		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,409	
Geschlecht	0,013	Beleg
Schweregrad der Erkrankung	0,333	
Gewicht	0,655	
vorherige Therapie mit Biologika	0,090	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,478	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,260	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,749	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,376	
Land	N.E.	
Region	0,770	

Hypersensitivität		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,637	
Schweregrad der Erkrankung	0,931	
Gewicht	0,321	
vorherige Therapie mit Biologika	0,472	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,794	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,824	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,809	
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (54)

Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse nach Geschlecht

Tabelle 4-208: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 163)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 148)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse nach Geschlecht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a] - Infektionen und Infestationen			0,017		
p-Wert Interaktionstest[a] - Hypersensitivität			0,588		
Männlich	N=105	N=102			
Anzahl Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	48 (45,71)	38 (37,25)	1,42 [0,81; 2,47] 0,218	1,23 [0,88; 1,70] 0,220	0,08 [-0,05; 0,22] 0,215
Hypersensitivität	7 (6,67)	7 (6,86)	0,97 [0,33; 2,87] 0,955	0,97 [0,35; 2,67] 0,955	-0,00 [-0,07; 0,07] 0,955
Weiblich	N=58	N=46			
Anzahl Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	21 (36,21)	26 (56,52)	0,44 [0,20; 0,96] 0,040	0,64 [0,42; 0,98] 0,040	-0,20 [-0,39; -0,01] 0,035
Hypersensitivität	9 (15,52)	5 (10,87)	1,51 [0,47; 4,85] 0,492	1,43 [0,51; 3,97] 0,495	0,05 [-0,08; 0,18] 0,482

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (52), Tabelle B-6-3-2

In der Hauptanalyse ergaben die Interaktionstests zu Woche 24 für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse für die Kategorie Infektionen und Infestationen einen Beleg und für die Kategorie Hypersensitivität keinen Hinweis oder Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und für die Subgruppe der weiblichen Patienten statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-208).

Tabelle 4-209: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 79)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse nach Geschlecht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a] - Infektionen und Infestationen			0,009		
p-Wert Interaktionstest[a] - Hypersensitivität			0,608		
Männlich	N=54	N=54			
Anzahl Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	23 (42,59)	21 (38,89)	1,17 [0,54; 2,51] 0,695	1,10 [0,69; 1,73] 0,696	0,04 [-0,15; 0,22] 0,695
Hypersensitivität	5 (9,26)	4 (7,41)	1,28 [0,32; 5,03] 0,728	1,25 [0,35; 4,40] 0,728	0,02 [-0,09; 0,12] 0,728
Weiblich	N=32	N=25			
Anzahl Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	9 (28,13)	17 (68,00)	0,18 [0,06; 0,58] 0,004	0,41 [0,22; 0,77] 0,005	-0,40 [-0,64; -0,16] 0,001
Hypersensitivität	4 (12,50)	4 (16,00)	0,75 [0,17; 3,35] 0,706	0,78 [0,22; 2,82] 0,706	-0,04 [-0,22; 0,15] 0,709

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$
Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (53), Tabelle C-6-3-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergaben die Interaktionstests zu Woche 24 für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse für die Kategorie Infektionen und Infestationen einen Beleg und für die Kategorie Hypersensitivität keinen Hinweis oder Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und für die Subgruppe der weiblichen Patienten statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-209).

Tabelle 4-210: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 153)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 142)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse nach Geschlecht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a] - Infektionen und Infestationen			0,013		
p-Wert Interaktionstest[a] - Hypersensitivität			0,637		
Männlich	N=95	N=96			
Anzahl Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	43 (45,26)	34 (35,42)	1,51 [0,84; 2,70] 0,166	1,28 [0,90; 1,81] 0,168	0,10 [-0,04; 0,24] 0,163
Hypersensitivität	6 (6,32)	6 (6,25)	1,01 [0,31; 3,25] 0,985	1,01 [0,34; 3,02] 0,985	0,00 [-0,07; 0,07] 0,985
Weiblich	N=58	N=46			
Anzahl Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	21 (36,21)	26 (56,52)	0,44 [0,20; 0,96] 0,040	0,64 [0,42; 0,98] 0,040	-0,20 [-0,39; -0,01] 0,035
Hypersensitivität	9 (15,52)	5 (10,87)	1,51 [0,47; 4,85] 0,492	1,43 [0,51; 3,97] 0,495	0,05 [-0,08; 0,18] 0,482

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 153)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 142)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (54), Tabelle D-6-3-2

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergaben die Interaktionstests zu Woche 24 für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse für die Kategorie Infektionen und Infestationen einen Beleg und für die Kategorie Hypersensitivität keinen Hinweis oder Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und für die Subgruppe der weiblichen Patienten statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-210).

Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse nach Gewicht

Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 79)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse nach Gewicht					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a] - Infektionen und Infestationen			0,066		
p-Wert Interaktionstest[a] - Hypersensitivität			0,852		
Gewicht ≤ 100 kg	N=69	N=65			
Anzahl Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	29 (42,03)	30 (46,15)	0,85 [0,43; 1,67] 0,631	0,91 [0,62; 1,33] 0,631	-0,04 [-0,21; 0,13] 0,631
Hypersensitivität	8 (11,59)	7 (10,77)	1,09 [0,37; 3,19] 0,880	1,08 [0,41; 2,80] 0,880	0,01 [-0,10; 0,11] 0,880
Gewicht > 100 kg	N=17	N=14			
Anzahl Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	3 (17,65)	8 (57,14)	0,16 [0,03; 0,82] 0,028	0,31 [0,10; 0,95] 0,040	-0,39 [-0,71; -0,08] 0,014
Hypersensitivität	1 (5,88)	1 (7,14)	0,81 [0,05; 14,28] 0,887	0,82 [0,06; 12,01] 0,887	-0,01 [-0,19; 0,16] 0,888

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (53), Tabelle C-6-5-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergaben die Interaktionstests zu Woche 24 für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse für die Kategorie Infektionen und Infestationen einen Hinweis und für die Kategorie Hypersensitivität keinen Hinweis oder Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. Die Effekte waren gleichgerichtet und für die Subgruppe der Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab. Es ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-211).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse nach vorheriger Therapie mit Biologika

Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 163)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 148)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a] - Infektionen und Infestationen			0,085		
p-Wert Interaktionstest[a] - Hypersensitivität			0,506		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja	N=31	N=21			
Anzahl Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	14 (45,16)	5 (23,81)	2,64 [0,77; 9,00] 0,122	1,90 [0,80; 4,47] 0,144	0,21 [-0,04; 0,47] 0,098
Hypersensitivität	2 (6,45)	2 (9,52)	0,66 [0,08; 5,06] 0,685	0,68 [0,10; 4,44] 0,685	-0,03 [-0,18; 0,12] 0,693

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 163)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 148)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein	N=132	N=127			
Anzahl Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	55 (41,67)	59 (46,46)	0,82 [0,50; 1,35] 0,438	0,90 [0,68; 1,18] 0,438	-0,05 [-0,17; 0,07] 0,437
Hypersensitivität	14 (10,61)	10 (7,87)	1,39 [0,59; 3,25] 0,450	1,35 [0,62; 2,92] 0,451	0,03 [-0,04; 0,10] 0,447

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (52), Tabelle B-6-6-2

In der Hauptanalyse ergaben die Interaktionstests zu Woche 24 für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse für die Kategorie Infektionen und Infestationen einen Hinweis und für die Kategorie Hypersensitivität keinen Hinweis oder Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und für beide Subgruppen nicht statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-212).

Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 79)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a] - Infektionen und Infestationen			0,486		
p-Wert Interaktionstest[a] - Hypersensitivität			0,182		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja	N=23	N=12			
Anzahl Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	8 (34,78)	4 (33,33)	1,07 [0,24; 4,66] 0,932	1,04 [0,39; 2,77] 0,932	0,01 [-0,32; 0,34] 0,931
Hypersensitivität	1 (4,35)	2 (16,67)	0,23 [0,02; 2,81] 0,248	0,26 [0,03; 2,59] 0,252	-0,12 [-0,35; 0,10] 0,287
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein	N=63	N=67			
Anzahl Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	24 (38,10)	34 (50,75)	0,60 [0,30; 1,20] 0,148	0,75 [0,51; 1,11] 0,153	-0,13 [-0,30; 0,04] 0,143
Hypersensitivität	8 (12,70)	6 (8,96)	1,48 [0,48; 4,53] 0,493	1,42 [0,52; 3,86] 0,494	0,04 [-0,07; 0,14] 0,493

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (53), Tabelle C-6-6-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergaben die Interaktionstests zu Woche 24 für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse für die Kategorie Infektionen und Infestationen keinen Hinweis oder Beleg und für die Kategorie Hypersensitivität einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und für beide Subgruppen nicht statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-213).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika für die Kategorie Hypersensitivität ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 153)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 142)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Woche 24					
p-Wert Interaktionstest[a] - Infektionen und Infestationen			0,090		
p-Wert Interaktionstest[a] - Hypersensitivität			0,472		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja	N=31	N=21			
Anzahl Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	14 (45,16)	5 (23,81)	2,64 [0,77; 9,00] 0,122	1,90 [0,80; 4,47] 0,144	0,21 [-0,04; 0,47] 0,098
Hypersensitivität	2 (6,45)	2 (9,52)	0,66 [0,08; 5,06] 0,685	0,68 [0,10; 4,44] 0,685	-0,03 [-0,18; 0,12] 0,693

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 153)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 142)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein	N=122	N=121			
Anzahl Patienten mit					
Infektionen und Infestationen (n(%))	50 (40,98)	55 (45,45)	0,83 [0,50; 1,39] 0,482	0,90 [0,68; 1,20] 0,482	-0,04 [-0,17; 0,08] 0,481
Hypersensitivität	13 (10,66)	9 (7,44)	1,48 [0,61; 3,61] 0,384	1,43 [0,64; 3,23] 0,385	0,03 [-0,04; 0,10] 0,381

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (54), Tabelle D-6-6-2

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergaben die Interaktionstests zu Woche 24 für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse für die Kategorie Infektionen und Infestationen einen Hinweis und für die Kategorie Hypersensitivität keinen Hinweis oder Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und für beide Subgruppen nicht statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-214).

4.3.1.3.2.5 EQ-5D Utility Items - RCT

EQ-5D Utility Items

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Tabelle 4-215: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 1 (Beweglichkeit/Mobilität) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

EQ-5D Frage 1 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	1,000	
Geschlecht	1,000	
Schweregrad der Erkrankung	0,433	
Gewicht	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,210	
Land	N.E.	
Region	1,000	
EQ-5D Frage 1 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	

EQ-5D Frage 1 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	N.E.	
Land	N.E.	
Region	N.E.	
N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war) Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode. a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt. Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist. Quelle: (43)		

Tabelle 4-216: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 1 (Beweglichkeit/Mobilität) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

EQ-5D Frage 1 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	1,000	
Geschlecht	1,000	
Schweregrad der Erkrankung	1,000	
Gewicht	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,160	Hinweis
Land	N.E.	
Region	N.E.	

EQ-5D Frage 1 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	N.E.	
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-217: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 1 (Beweglichkeit/Mobilität) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

EQ-5D Frage 1 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	1,000	
Geschlecht	0,536	
Schweregrad der Erkrankung	0,447	
Gewicht	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	

EQ-5D Frage 1 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,120	Hinweis
Land	N.E.	
Region	1,000	
EQ-5D Frage 1 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	N.E.	
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

Tabelle 4-218: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 2 (Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

EQ-5D Frage 2 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	1,000	
Schweregrad der Erkrankung	1,000	
Gewicht	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	N.E.	
Land	N.E.	
Region	1,000	
EQ-5D Frage 2 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	N.E.	
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-219: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 2 (Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

EQ-5D Frage 2 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	N.E.	
Land	N.E.	
Region	N.E.	
EQ-5D Frage 2 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,305	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	0,323	
vorherige Therapie mit Biologika	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	1,000	
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-220: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 2 (Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

EQ-5D Frage 2 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	1,000	
Schweregrad der Erkrankung	1,000	
Gewicht	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	N.E.	
Land	N.E.	
Region	1,000	
EQ-5D Frage 2 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	N.E.	

EQ-5D Frage 2 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

Tabelle 4-221: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -Hauptanalyse

EQ-5D Frage 3 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	N.E.	
Land	N.E.	
Region	N.E.	
EQ-5D Frage 3 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,102	Hinweis
Geschlecht	0,078	Hinweis
Schweregrad der Erkrankung	0,859	
Gewicht	0,399	
vorherige Therapie mit Biologika	0,128	Hinweis

EQ-5D Frage 3 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,075	Hinweis
Land	N.E.	
Region	0,349	
N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war) Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode. a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt. Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist. Quelle: (43)		

Tabelle 4-222: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

EQ-5D Frage 3 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	N.E.	
Land	N.E.	
Region	N.E.	

EQ-5D Frage 3 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,286	
Schweregrad der Erkrankung	0,567	
Gewicht	0,704	
vorherige Therapie mit Biologika	0,067	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,084	Hinweis
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-223: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

EQ-5D Frage 3 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	

EQ-5D Frage 3 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	N.E.	
Land	N.E.	
Region	N.E.	
EQ-5D Frage 3 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,100	Hinweis
Geschlecht	0,087	Hinweis
Schweregrad der Erkrankung	0,869	
Gewicht	0,502	
vorherige Therapie mit Biologika	0,117	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,082	Hinweis
Land	N.E.	
Region	0,364	

N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

Tabelle 4-224: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

EQ-5D Frage 4 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	1,000	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	1,000	
Land	N.E.	
Region	0,360	
EQ-5D Frage 4 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,506	
Geschlecht	0,380	
Schweregrad der Erkrankung	0,754	
Gewicht	0,535	
vorherige Therapie mit Biologika	0,155	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,581	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,761	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,398	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,483	
Land	N.E.	
Region	0,591	

N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-225: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

EQ-5D Frage 4 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	N.E.	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	1,000	
Land	N.E.	
Region	N.E.	
EQ-5D Frage 4 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,834	
Schweregrad der Erkrankung	0,352	
Gewicht	0,458	
vorherige Therapie mit Biologika	0,153	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,463	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,831	
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-226: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

EQ-5D Frage 4 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	1,000	
Gewicht	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,471	
Land	N.E.	
Region	0,385	
EQ-5D Frage 4 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,450	
Geschlecht	0,309	
Schweregrad der Erkrankung	0,738	
Gewicht	0,415	
vorherige Therapie mit Biologika	0,183	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,581	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,761	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,380	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,347	
Land	N.E.	
Region	0,539	

N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

Tabelle 4-227: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst, Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

EQ-5D Frage 5 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,163	Hinweis
Schweregrad der Erkrankung	0,526	
Gewicht	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika	0,531	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	1,000	
Land	N.E.	
Region	1,000	
EQ-5D Frage 5 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,896	
Geschlecht	0,474	
Schweregrad der Erkrankung	0,048	Beleg
Gewicht	0,799	
vorherige Therapie mit Biologika	0,096	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	

EQ-5D Frage 5 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,401	
Land	N.E.	
Region	0,305	

N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-228: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst, Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

EQ-5D Frage 5 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	N.E.	
Schweregrad der Erkrankung	1,000	
Gewicht	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,469	
Land	N.E.	
Region	N.E.	
EQ-5D Frage 5 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,785	
Schweregrad der Erkrankung	0,004	Beleg
Gewicht	0,829	
vorherige Therapie mit Biologika	0,038	Beleg

EQ-5D Frage 5 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	1,000	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,315	
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-229: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst, Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

EQ-5D Frage 5 Patienten mit Verschlechterung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	N.E.	
Geschlecht	0,202	
Schweregrad der Erkrankung	0,384	
Gewicht	1,000	
vorherige Therapie mit Biologika	0,496	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	1,000	
Land	N.E.	
Region	1,000	

EQ-5D Frage 5 Patienten mit Verbesserung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,779	
Geschlecht	0,424	
Schweregrad der Erkrankung	0,040	Beleg
Gewicht	0,714	
vorherige Therapie mit Biologika	0,111	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	N.E.	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,330	
Land	N.E.	
Region	0,325	

N. E. …nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

EQ-5D Utility Items nach Alter – RCT

Tabelle 4-230: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 3: Alltägliche Tätigkeiten nach Alter					
Baseline					
N‘	157	141			
Alter < 65					
N‘	148	130			
keine Probleme (n(%))	60 (40,54)	69 (53,08)			
moderate Probleme (n(%))	79 (53,38)	54 (41,54)		-	
extreme Probleme (n(%))	9 (6,08)	7 (5,38)			
Alter ≥ 65					
N‘	9	11			
keine Probleme (n(%))	4 (44,44)	6 (54,55)			
moderate Probleme (n(%))	5 (55,56)	5 (45,45)			
extreme Probleme (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,102		

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N‘	155	140			
Alter < 65					
N‘	146	129			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	4 (2,74)	0 (0,00)	-	7,96 [0,43; 146,43] 0,163	0,03 [0,00; 0,05] 0,043
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	74 (50,68)	51 (39,53)	1,37 [0,56; 3,32] 0,488	1,28 [0,98; 1,67] 0,068	0,11 [-0,01; 0,23] 0,062
Alter ≥ 65					
N‘	9	11			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	5 (55,56)	2 (18,18)	33,85 [0,79; 1.440,98] 0,066	3,06 [0,77; 12,18] 0,113	0,37 [-0,02; 0,77] 0,065

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-7-2-3

In der Hauptanalyse ergaben die Interaktionstests zu Woche 16 für Frage 3 des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verbesserung einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Die Effekte waren gleichgerichtet aber nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen. Da die Altersgruppe ≥ 65 Jahre jedoch im Vergleich zur Altersgruppe < 65 Jahre nur geringe Fallzahlen hat, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar. Für Patienten mit Verschlechterung war der Interaktionstest aufgrund der kleinen Fallzahl in der Subgruppe der über 64-Jährigen nicht schätzbar (Tabelle 4-230).

Tabelle 4-231: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 3: Alltägliche Tätigkeiten nach Alter					
Baseline					
N‘	149	136			
Alter < 65					
N‘	140	126			
keine Probleme (n(%))	57 (40,71)	67 (53,17)			
moderate Probleme (n(%))	76 (54,29)	52 (41,27)	-	-	
extreme Probleme (n(%))	7 (5,00)	7 (5,56)			
Alter ≥ 65					
N‘	9	10			
keine Probleme (n(%))	4 (44,44)	5 (50,00)			
moderate Probleme (n(%))	5 (55,56)	5 (50,00)			
extreme Probleme (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,100		

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N‘	147	135			
Alter < 65					
N‘	138	125			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	4 (2,90)	0 (0,00)	-	8,16 [0,44; 150,03] 0,158	0,03 [0,00; 0,06] 0,042
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	69 (50,00)	49 (39,20)	1,33 [0,54; 3,23] 0,535	1,28 [0,97; 1,68] 0,083	0,11 [-0,01; 0,23] 0,077
Alter ≥ 65					
N‘	9	10			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	5 (55,56)	2 (20,00)	32,76 [0,80; 1.343,23] 0,066	2,78 [0,71; 10,94] 0,144	0,36 [-0,05; 0,76] 0,088

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-7-2-3

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergaben die Interaktionstests zu Woche 16 für Frage 3 des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verbesserung einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Die Effekte waren gleichgerichtet, aber nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen. Da die Altersgruppe ≥ 65 Jahre jedoch im Vergleich zur Altersgruppe < 65 Jahre nur geringe Fallzahlen hat, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar. Für Patienten mit Verschlechterung war der Interaktionstest aufgrund der kleinen Fallzahl in der Subgruppe der über 64-Jährigen nicht schätzbar (Tabelle 4-231).

EQ-5D Utility Items nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-232: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 3: Alltägliche Tätigkeiten nach Geschlecht					
Baseline					
N‘	157	141			
Männlich					
N‘	101	96			
keine Probleme (n(%))	42 (41,58)	52 (54,17)			
moderate Probleme (n(%))	53 (52,48)	37 (38,54)			
extreme Probleme (n(%))	6 (5,94)	7 (7,29)			
Weiblich					
N‘	56	45			
keine Probleme (n(%))	22 (39,29)	23 (51,11)			
moderate Probleme (n(%))	31 (55,36)	22 (48,89)			
extreme Probleme (n(%))	3 (5,36)	0 (0,00)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,078		

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N‘	155	140			
Männlich					
N‘	99	96			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	3 (3,03)	0 (0,00)	-	6,79 [0,36; 129,73] 0,203	0,03 [-0,00; 0,06] 0,079
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	52 (52,53)	34 (35,42)	3,22 [1,08; 9,55] 0,035	1,48 [1,07; 2,06] 0,019	0,17 [0,03; 0,31] 0,015
Weiblich					
N‘	56	44			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (1,79)	0 (0,00)	-	2,37 [0,10; 56,76] 0,595	0,02 [-0,02; 0,05] 0,313
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	27 (48,21)	19 (43,18)	0,64 [0,15; 2,65] 0,537	1,12 [0,72; 1,72] 0,619	0,05 [-0,15; 0,25] 0,615

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$
Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-7-3-3

In der Hauptanalyse konnte der Interaktionsterm zu Woche 16 für Frage 3 des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verschlechterung aufgrund der kleinen Fallzahlen in beiden Subgruppen nicht geschätzt werden. Für Patienten mit Verbesserung ergaben die Interaktionstests einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren in den Subgruppen jeweils gleichgerichtet zugunsten von Secukinumab, so dass nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen wird. In der Subgruppe der Männer waren die Effekte statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-232).

Tabelle 4-233: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 3: Alltägliche Tätigkeiten nach Geschlecht					
Baseline					
N‘	149	136			
Männlich					
N‘	93	91			
keine Probleme (n(%))	39 (41,94)	49 (53,85)			
moderate Probleme (n(%))	50 (53,76)	35 (38,46)			
extreme Probleme (n(%))	4 (4,30)	7 (7,69)			
Weiblich					
N‘	56	45			
keine Probleme (n(%))	22 (39,29)	23 (51,11)			
moderate Probleme (n(%))	31 (55,36)	22 (48,89)			
extreme Probleme (n(%))	3 (5,36)	0 (0,00)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,087		

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N‘	147	135			
Männlich					
N‘	91	91			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	3 (3,30)	0 (0,00)	-	7,00 [0,37; 133,62] 0,196	0,03 [-0,00; 0,07] 0,078
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	47 (51,65)	32 (35,16)	3,08 [1,03; 9,23] 0,044	1,47 [1,04; 2,07] 0,028	0,16 [0,02; 0,31] 0,023
Weiblich					
N‘	56	44			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (1,79)	0 (0,00)	-	2,37 [0,10; 56,76] 0,595	0,02 [-0,02; 0,05] 0,313
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	27 (48,21)	19 (43,18)	0,64 [0,16; 2,65] 0,541	1,12 [0,72; 1,72] 0,619	0,05 [-0,15; 0,25] 0,615

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-7-3-3

In der Sensitivitätsanalyse 2 konnte der Interaktionsterm zu Woche 16 für Frage 3 des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verschlechterung aufgrund der kleinen Fallzahlen in beiden Subgruppen nicht geschätzt werden. Für Patienten mit Verbesserung ergaben die Interaktionstests einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren in den Subgruppen jeweils gleichgerichtet zugunsten von Secukinumab, so dass nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen wird. In der Subgruppe der Männer waren die Effekte statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-233).

Tabelle 4-234: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 5: Angst, Niedergeschlagenheit nach Geschlecht					
Baseline					
N‘	157	141			
Männlich					
N‘	101	96			
keine Probleme (n(%))	43 (42,57)	35 (36,46)			
moderate Probleme (n(%))	49 (48,51)	52 (54,17)			
extreme Probleme (n(%))	9 (8,91)	9 (9,38)			
Weiblich					
N‘	56	45			
keine Probleme (n(%))	16 (28,57)	12 (26,67)			
moderate Probleme (n(%))	31 (55,36)	22 (48,89)			
extreme Probleme (n(%))	9 (16,07)	11 (24,44)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			0,163		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,474		
N‘	155	140			
Männlich					
N‘	99	96			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	6 (6,06)	1 (1,04)	5,71 [0,67; 49,08] 0,112	5,82 [0,71; 47,43] 0,100	0,05 [-0,00; 0,10] 0,055
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	44 (44,44)	45 (46,88)	1,29 [0,55; 3,00] 0,557	0,95 [0,70; 1,29] 0,733	-0,02 [-0,16; 0,12] 0,733

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Weiblich					
N‘	56	44			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	2 (3,57)	2 (4,55)	0,69 [0,09; 5,37] 0,727	0,79 [0,12; 5,36] 0,806	-0,01 [-0,09; 0,07] 0,808
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	31 (55,36)	28 (63,64)	0,75 [0,22; 2,53] 0,643	0,87 [0,63; 1,20] 0,400	-0,08 [-0,28; 0,11] 0,400

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-7-3-5

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verschlechterung einen Hinweis und für Patienten mit Verbesserung keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet. In beiden Subgruppen bestand kein signifikanter Unterschied. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht auszugehen (Tabelle 4-234).

EQ-5D Utility Items nach Schweregrad der Erkrankung – RCT

Tabelle 4-235: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 5: Angst, Niedergeschlagenheit nach Schweregrad der Erkrankung					
Baseline					
N‘	157	141			
Mittelschwere Psoriasis					
N‘	42	44			
keine Probleme (n(%))	16 (38,10)	16 (36,36)			
moderate Probleme (n(%))	21 (50,00)	21 (47,73)			
extreme Probleme (n(%))	5 (11,90)	7 (15,91)			
Schwere Psoriasis					
N‘	115	97			
keine Probleme (n(%))	43 (37,39)	31 (31,96)			
moderate Probleme (n(%))	59 (51,30)	53 (54,64)			
extreme Probleme (n(%))	13 (11,30)	13 (13,40)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			0,526		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,048		

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N‘	155	140			
Mittelschwere Psoriasis					
N‘	42	44			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	3 (7,14)	2 (4,55)	1,60 [0,24; 10,48] 0,624	1,57 [0,28; 8,94] 0,610	0,03 [-0,07; 0,13] 0,608
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	17 (40,48)	24 (54,55)	0,35 [0,09; 1,32] 0,123	0,74 [0,47; 1,17] 0,199	-0,14 [-0,35; 0,07] 0,187
Schwere Psoriasis					
N‘	113	96			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	5 (4,42)	1 (1,04)	4,06 [0,46; 35,90] 0,208	4,25 [0,50; 35,73] 0,183	0,03 [-0,01; 0,08] 0,123
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	58 (51,33)	49 (51,04)	1,70 [0,75; 3,88] 0,207	1,01 [0,77; 1,31] 0,967	0,00 [-0,13; 0,14] 0,967

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-7-4-5

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verschlechterung keinen Hinweis und für Patienten mit Verbesserung einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Schweregrad der Erkrankung. Für Patienten mit Verbesserung waren die Effekte nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten jeweils in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-235).

Tabelle 4-236: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 5: Angst, Niedergeschlagenheit nach Schweregrad der Erkrankung					
Baseline					
N‘	84	74			
Mittelschwere Psoriasis					
N‘	18	21			
keine Probleme (n(%))	7 (38,89)	7 (33,33)			
moderate Probleme (n(%))	10 (55,56)	11 (52,38)			
extreme Probleme (n(%))	1 (5,56)	3 (14,29)			
Schwere Psoriasis					
N‘	66	53			
keine Probleme (n(%))	29 (43,94)	18 (33,96)			
moderate Probleme (n(%))	34 (51,52)	28 (52,83)			
extreme Probleme (n(%))	3 (4,55)	7 (13,21)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			1,000		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,004		

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N‘	83	73			
Mittelschwere Psoriasis					
N‘	18	21			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (5,56)	1 (4,76)	1,00 [0,01; 91,43] 1,000	1,17 [0,08; 17,35] 0,911	0,01 [-0,13; 0,15] 0,911
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	6 (33,33)	14 (66,67)	0,07 [0,01; 0,65] 0,019	0,50 [0,24; 1,03] 0,059	-0,33 [-0,63; -0,04] 0,028
Schwere Psoriasis					
N‘	65	52			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	3 (4,62)	0 (0,00)	-	5,62 [0,30; 106,44] 0,250	0,05 [-0,00; 0,10] 0,076
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	30 (46,15)	23 (44,23)	3,02 [1,01; 9,06] 0,049	1,04 [0,70; 1,56] 0,836	0,02 [-0,16; 0,20] 0,835

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-7-4-5

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verschlechterung keinen Hinweis und für Patienten mit Verbesserung einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Schweregrad der Erkrankung. Für Patienten mit Verbesserung waren die Effekte nicht gleichgerichtet. Die Unterschiede erreichten jeweils in beiden Subgruppen bezogen auf das OR und die RD statistische Signifikanz und bezogen auf das RR keine statistische Signifikanz. Eine Modifikation des Behandlungseffekts kann daher nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-235).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Tabelle 4-237: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit)zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 5: Angst, Niedergeschlagenheit nach Schweregrad der Erkrankung					
Baseline					
N‘	149	136			
Mittelschwere Psoriasis					
N‘	38	43			
keine Probleme (n(%))	13 (34,21)	15 (34,88)			
moderate Probleme (n(%))	21 (55,26)	21 (48,84)			
extreme Probleme (n(%))	4 (10,53)	7 (16,28)			
Schwere Psoriasis					
N‘	111	93			
keine Probleme (n(%))	41 (36,94)	31 (33,33)			
moderate Probleme (n(%))	57 (51,35)	49 (52,69)			
extreme Probleme (n(%))	13 (11,71)	13 (13,98)			

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			0,384		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,040		
N‘	147	135			
Mittelschwere Psoriasis					
N‘	38	43			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	2 (5,26)	2 (4,65)	1,12 [0,14; 8,68] 0,913	1,13 [0,17; 7,65] 0,899	0,01 [-0,09; 0,10] 0,899
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	16 (42,11)	24 (55,81)	0,35 [0,09; 1,33] 0,124	0,75 [0,48; 1,19] 0,228	-0,14 [-0,35; 0,08] 0,214
Schwere Psoriasis					
N‘	109	92			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	5 (4,59)	1 (1,09)	4,23 [0,48; 37,40] 0,194	4,22 [0,50; 35,48] 0,185	0,04 [-0,01; 0,08] 0,124
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	56 (51,38)	45 (48,91)	1,83 [0,79; 4,23] 0,155	1,05 [0,80; 1,39] 0,729	0,02 [-0,11; 0,16] 0,728

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-7-4-5

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verschlechterung keinen Hinweis und für Patienten mit Verbesserung einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Schweregrad der Erkrankung. Für Patienten mit Verbesserung waren die Effekte nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-237).

EQ-5D Utility Items nach vorheriger Therapie mit Biologika – RCT

Tabelle 4-238: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 3: Alltägliche Tätigkeiten nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Baseline					
N‘	157	141			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	19			
keine Probleme (n(%))	9 (29,03)	8 (42,11)			
moderate Probleme (n(%))	21 (67,74)	10 (52,63)			
extreme Probleme (n(%))	1 (3,23)	1 (5,26)			
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	126	122			
keine Probleme (n(%))	55 (43,65)	67 (54,92)			
moderate Probleme (n(%))	63 (50,00)	49 (40,16)			
extreme Probleme (n(%))	8 (6,35)	6 (4,92)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,128		

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N‘	155	140			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	19			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	20 (64,52)	7 (36,84)	6,29 [0,96; 41,21] 0,055	1,75 [0,92; 3,33] 0,088	0,28 [0,00; 0,55] 0,048
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	124	121			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	4 (3,23)	0 (0,00)	-	8,78 [0,48; 161,42] 0,143	0,03 [0,00; 0,06] 0,042
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	59 (47,58)	46 (38,02)	1,24 [0,48; 3,17] 0,660	1,25 [0,93; 1,68] 0,133	0,10 [-0,03; 0,22] 0,128

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-7-6-3

In der Hauptanalyse war der Interaktionsterm für Frage 3 des EQ-5D Utility Items zu Woche 16 bei Patienten mit Verschlechterung nicht schätzbar. Bei Patienten mit Verbesserung ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren in den Subgruppen gleichgerichtet zugunsten von Secukinumab und die Ergebnisse waren bezogen auf das RD statistisch für die Subgruppe der Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika statistisch signifikant, so dass nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen wird (Tabelle 4-238).

Tabelle 4-239: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 3: Alltägliche Tätigkeiten nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Baseline					
N‘	84	74			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	23	11			
keine Probleme (n(%))	7 (30,43)	4 (36,36)			
moderate Probleme (n(%))	15 (65,22)	7 (63,64)			
extreme Probleme (n(%))	1 (4,35)	0 (0,00)			
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	61	63			
keine Probleme (n(%))	33 (54,10)	34 (53,97)			
moderate Probleme (n(%))	24 (39,34)	23 (36,51)			
extreme Probleme (n(%))	4 (6,56)	6 (9,52)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,067		

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N‘	83	73			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	23	11			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	15 (65,22)	5 (45,45)	5,82 [0,58; 58,45] 0,134	1,43 [0,70; 2,93] 0,321	0,20 [-0,16; 0,55] 0,272
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	60	62			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (1,67)	0 (0,00)	-	3,10 [0,13; 74,59] 0,486	0,02 [-0,02; 0,05] 0,313
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	22 (36,67)	27 (43,55)	0,44 [0,11; 1,85] 0,263	0,84 [0,54; 1,30] 0,440	-0,07 [-0,24; 0,10] 0,437

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-7-6-3

In der Sensitivitätsanalyse 1 war der Interaktionsterm für Frage 3 des EQ-5D Utility Items zu Woche 16 bei Patienten mit Verschlechterung nicht schätzbar. Bei Patienten mit Verbesserung ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant, so dass nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen wird (Tabelle 4-239).

Tabelle 4-240: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 3: Alltägliche Tätigkeiten nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Baseline					
N‘	149	136			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	19			
keine Probleme (n(%))	9 (29,03)	8 (42,11)			
moderate Probleme (n(%))	21 (67,74)	10 (52,63)			
extreme Probleme (n(%))	1 (3,23)	1 (5,26)			
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	118	117			
keine Probleme (n(%))	52 (44,07)	64 (54,70)			
moderate Probleme (n(%))	60 (50,85)	47 (40,17)			
extreme Probleme (n(%))	6 (5,08)	6 (5,13)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,117		

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N‘	147	135			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	19			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	20 (64,52)	7 (36,84)	6,30 [0,96; 41,21] 0,055	1,75 [0,92; 3,33] 0,088	0,28 [0,00; 0,55] 0,048
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	116	116			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	4 (3,45)	0 (0,00)	-	9,00 [0,49; 165,29] 0,139	0,03 [0,00; 0,07] 0,042
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	54 (46,55)	44 (37,93)	1,17 [0,45; 3,03] 0,746	1,23 [0,91; 1,66] 0,186	0,09 [-0,04; 0,21] 0,182

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-7-6-3

In der Sensitivitätsanalyse 2 war der Interaktionsterm für Frage 3 des EQ-5D Utility Items zu Woche 16 bei Patienten mit Verschlechterung nicht schätzbar. Bei Patienten mit Verbesserung ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren in den Subgruppen gleichgerichtet zugunsten von Secukinumab und die Ergebnisse waren bezogen auf das RD statistisch für die Subgruppe der Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika statistisch signifikant, so dass nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen wird (Tabelle 4-240).

Tabelle 4-241: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 4: Schmerzen, körperliche Beschwerden nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Baseline					
N‘	157	140			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	19			
keine Probleme (n(%))	2 (6,45)	2 (10,53)			
moderate Probleme (n(%))	22 (70,97)	10 (52,63)			
extreme Probleme (n(%))	7 (22,58)	7 (36,84)			
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	126	121			
keine Probleme (n(%))	27 (21,43)	22 (18,18)			
moderate Probleme (n(%))	75 (59,52)	83 (68,60)			
extreme Probleme (n(%))	24 (19,05)	16 (13,22)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,155		
N‘	155	139			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	19			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	22 (70,97)	12 (63,16)	2,08 [0,45; 9,61] 0,350	1,12 [0,75; 1,69] 0,578	0,08 [-0,19; 0,35] 0,570

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	124	120			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	2 (1,61)	2 (1,67)	0,84 [0,06; 12,51] 1,000	0,97 [0,14; 6,76] 0,974	-0,00 [-0,03; 0,03] 0,974
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	72 (58,06)	79 (65,83)	0,62 [0,31; 1,22] 0,162	0,88 [0,72; 1,07] 0,213	-0,08 [-0,20; 0,04] 0,210

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-7-6-4

In der Hauptanalyse war der Interaktionsterm zu Woche 16 für Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verschlechterung nicht schätzbar. Der Interaktionstest für Patienten mit Verbesserung ergab einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte in den Subgruppen für Patienten mit Verbesserung waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen jeweils keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-241).

Tabelle 4-242: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 4: Schmerzen, körperliche Beschwerden nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Baseline					
N‘	84	74			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	23	11			
keine Probleme (n(%))	2 (8,70)	1 (9,09)			
moderate Probleme (n(%))	15 (65,22)	5 (45,45)			
extreme Probleme (n(%))	6 (26,09)	5 (45,45)			
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	61	63			
keine Probleme (n(%))	15 (24,59)	11 (17,46)			
moderate Probleme (n(%))	36 (59,02)	44 (69,84)			
extreme Probleme (n(%))	10 (16,39)	8 (12,70)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,153		
N‘	83	73			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	23	11			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	17 (73,91)	8 (72,73)	2,60 [0,31; 21,80] 0,377	1,02 [0,66; 1,57] 0,942	0,01 [-0,31; 0,33] 0,942

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	60	62			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (1,67)	1 (1,61)	0,78 [0,01; 66,36] 1,000	1,03 [0,07; 16,15] 0,981	0,00 [-0,04; 0,05] 0,981
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	33 (55,00)	42 (67,74)	0,47 [0,18; 1,23] 0,123	0,81 [0,61; 1,08] 0,154	-0,13 [-0,30; 0,04] 0,145

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-7-6-4

In der Sensitivitätsanalyse 1 war der Interaktionsterm zu Woche 16 für Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verschlechterung nicht schätzbar. Die Interaktionstests für Patienten mit Verbesserung ergaben einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte in den Subgruppen für Patienten mit Verbesserung waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen jeweils keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-242).

Tabelle 4-243: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 4: Schmerzen, körperliche Beschwerden nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Baseline					
N‘	149	135			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	19			
keine Probleme (n(%))	2 (6,45)	2 (10,53)			
moderate Probleme (n(%))	22 (70,97)	10 (52,63)			
extreme Probleme (n(%))	7 (22,58)	7 (36,84)			
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	118	116			
keine Probleme (n(%))	25 (21,19)	22 (18,97)			
moderate Probleme (n(%))	70 (59,32)	78 (67,24)			
extreme Probleme (n(%))	23 (19,49)	16 (13,79)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,183		
N‘	147	134			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	19			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	22 (70,97)	12 (63,16)	2,07 [0,45; 9,50] 0,351	1,12 [0,75; 1,69] 0,578	0,08 [-0,19; 0,35] 0,570

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	116	115			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	2 (1,72)	2 (1,74)	0,91 [0,06; 13,67] 1,000	0,99 [0,14; 6,92] 0,993	-0,00 [-0,03; 0,03] 0,993
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	68 (58,62)	74 (64,35)	0,66 [0,33; 1,32] 0,243	0,91 [0,74; 1,12] 0,372	-0,06 [-0,18; 0,07] 0,370

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-7-6-4

In der Sensitivitätsanalyse 2 war der Interaktionsterm zu Woche 16 für Frage 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verschlechterung nicht schätzbar. Die Interaktionstests für Patienten mit Verbesserung ergaben einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte in den Subgruppen für Patienten mit Verbesserung waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-243).

Tabelle 4-244: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 5: Angst, Niedergeschlagenheit nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Baseline					
N‘	157	141			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	19			
keine Probleme (n(%))	11 (35,48)	2 (10,53)			
moderate Probleme (n(%))	17 (54,84)	14 (73,68)			
extreme Probleme (n(%))	3 (9,68)	3 (15,79)			
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	126	122			
keine Probleme (n(%))	48 (38,10)	45 (36,89)			
moderate Probleme (n(%))	63 (50,00)	60 (49,18)			
extreme Probleme (n(%))	15 (11,90)	17 (13,93)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			0,531		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,096		
N‘	155	140			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	19			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	4 (12,90)	0 (0,00)	-	5,63 [0,32; 98,99] 0,238	0,13 [0,01; 0,25] 0,032
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	15 (48,39)	9 (47,37)	3,32 [0,76; 14,55] 0,112	1,02 [0,56; 1,86] 0,944	0,01 [-0,28; 0,30] 0,944

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	124	121			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	4 (3,23)	3 (2,48)	1,25 [0,20; 8,88] 1,000	1,30 [0,30; 5,69] 0,727	0,01 [-0,03; 0,05] 0,725
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	60 (48,39)	64 (52,89)	0,80 [0,36; 1,77] 0,579	0,91 [0,71; 1,17] 0,481	-0,05 [-0,17; 0,08] 0,480

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-7-6-5

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verschlechterung keinen Hinweis und für Patienten mit Verbesserung einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte in den Subgruppen für Patienten mit Verbesserung waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen jeweils bezogen auf das RR keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-244).

Tabelle 4-245: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 5: Angst, Niedergeschlagenheit nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Baseline					
N‘	84	74			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	23	11			
keine Probleme (n(%))	10 (43,48)	1 (9,09)			
moderate Probleme (n(%))	11 (47,83)	8 (72,73)			
extreme Probleme (n(%))	2 (8,70)	2 (18,18)			
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	61	63			
keine Probleme (n(%))	26 (42,62)	24 (38,10)			
moderate Probleme (n(%))	33 (54,10)	31 (49,21)			
extreme Probleme (n(%))	2 (3,28)	8 (12,70)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			1,000		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,038		
N‘	83	73			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	23	11			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	2 (8,70)	0 (0,00)	-	2,50 [0,13; 48,06] 0,544	0,09 [-0,03; 0,20] 0,139
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	11 (47,83)	5 (45,45)	8,51 [1,11; 65,03] 0,039	1,05 [0,48; 2,28] 0,898	0,02 [-0,33; 0,38] 0,897

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	60	62			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	2 (3,33)	1 (1,61)	1,81 [0,09; 113,00] 1,000	2,07 [0,19; 22,20] 0,549	0,02 [-0,04; 0,07] 0,541
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	25 (41,67)	32 (51,61)	0,71 [0,24; 2,07] 0,531	0,81 [0,55; 1,19] 0,275	-0,10 [-0,28; 0,08] 0,268

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-7-6-5

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verschlechterung keinen Hinweis auf und für Patienten mit Verbesserung einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte in den Subgruppen für Patienten mit Verbesserung waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen jeweils bezogen auf das RR keine statistische Signifikanz. Für die Subgruppe der Patienten mit vorherhiger Therapie mit Biologika waren die Ergebnisse bezogen auf das OR statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-245).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich nur Hinweise und kein Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher auch im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Tabelle 4-246: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 5: Angst, Niedergeschlagenheit nach vorheriger Therapie mit Biologika					
Baseline					
N‘	149	136			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	19			
keine Probleme (n(%))	11 (35,48)	2 (10,53)			
moderate Probleme (n(%))	17 (54,84)	14 (73,68)			
extreme Probleme (n(%))	3 (9,68)	3 (15,79)			
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	118	117			
keine Probleme (n(%))	43 (36,44)	44 (37,61)			
moderate Probleme (n(%))	61 (51,69)	56 (47,86)			
extreme Probleme (n(%))	14 (11,86)	17 (14,53)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			0,496		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,111		
N‘	147	135			
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja					
N‘	31	19			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	4 (12,90)	0 (0,00)	-	5,63 [0,32; 98,99] 0,238	0,13 [0,01; 0,25] 0,032
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	15 (48,39)	9 (47,37)	3,28 [0,75; 14,36] 0,114	1,02 [0,56; 1,86] 0,944	0,01 [-0,28; 0,30] 0,944

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein					
N‘	116	116			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	3 (2,59)	3 (2,59)	0,99 [0,13; 7,70] 1,000	1,00 [0,21; 4,85] 1,000	0,00 [-0,04; 0,04] 1,000
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	57 (49,14)	60 (51,72)	0,84 [0,38; 1,87] 0,667	0,95 [0,74; 1,23] 0,694	-0,03 [-0,15; 0,10] 0,694

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-7-6-5

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für Frage 5 (Angst/Niedergeschlagenheit) des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verschlechterung keinen Hinweis und für Patienten mit Verbesserung einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte in den Subgruppen für Patienten mit Verbesserung waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen (Tabelle 4-246).

EQ-5D Utility Items nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – RCT

Tabelle 4-247: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 1 (Mobilität, Beweglichkeit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 1: Mobilität, Beweglichkeit nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika					
Baseline					
N‘	78	70			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja					
N‘	49	46			
keine Probleme (n(%))	30 (61,22)	35 (76,09)			
moderate Probleme (n(%))	18 (36,73)	11 (23,91)			
extreme Probleme (n(%))	1 (2,04)	0 (0,00)			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein					
N‘	29	24			
keine Probleme (n(%))	19 (65,52)	19 (79,17)			
moderate Probleme (n(%))	10 (34,48)	5 (20,83)			
extreme Probleme (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			0,160		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			N.E.		

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N‘	77	69			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja					
N‘	49	46			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	3 (6,12)	1 (2,17)	3,71 [0,28; 204,03] 0,501	2,82 [0,30; 26,12] 0,362	0,04 [-0,04; 0,12] 0,329
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	13 (26,53)	8 (17,39)	-	1,53 [0,70; 3,34] 0,291	0,09 [-0,07; 0,26] 0,278
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein					
N‘	28	23			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	2 (8,70)	-	0,17 [0,01; 3,28] 0,238	-0,09 [-0,20; 0,03] 0,139
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	8 (28,57)	4 (17,39)	-	1,64 [0,57; 4,77] 0,361	0,11 [-0,12; 0,34] 0,337

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle B-7-11-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für Frage 1 des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verschlechterung einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant, sodass nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen ist. Für Patienten mit Verbesserung war der Interaktionstest aufgrund der geringen Fallzahlen nicht schätzbar (Tabelle 4-247).

Tabelle 4-248: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 1 (Mobilität, Beweglichkeit) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 1: Mobilität, Beweglichkeit nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika					
Baseline					
N‘	126	116			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja					
N‘	52	50			
keine Probleme (n(%))	33 (63,46)	38 (76,00)			
moderate Probleme (n(%))	18 (34,62)	12 (24,00)			
extreme Probleme (n(%))	1 (1,92)	0 (0,00)			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein					
N‘	74	66			
keine Probleme (n(%))	51 (68,92)	50 (75,76)			
moderate Probleme (n(%))	23 (31,08)	16 (24,24)			
extreme Probleme (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			0,120		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			N.E.		
N‘	124	115			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja					
N‘	52	50			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	3 (5,77)	1 (2,00)	3,64 [0,28; 199,38] 0,511	2,88 [0,31; 26,82] 0,352	0,04 [-0,04; 0,11] 0,320
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	13 (25,00)	8 (16,00)	-	1,56 [0,71; 3,44] 0,269	0,09 [-0,07; 0,25] 0,257

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein					
N‘	72	65			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	3 (4,62)	-	0,13 [0,01; 2,45] 0,173	-0,05 [-0,10; 0,00] 0,076
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	14 (19,44)	10 (15,38)	-	1,26 [0,60; 2,65] 0,535	0,04 [-0,09; 0,17] 0,530

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), D-7-11-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für Frage 1 des EQ-5D Utility Items für Patienten mit Verschlechterung einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant, sodass nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen ist. Für Patienten mit Verbesserung war der Interaktionstest aufgrund der geringen Fallzahlen nicht schätzbar (Tabelle 4-248).

Tabelle 4-249: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika -Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 3: Alltägliche Tätigkeiten nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika					
Baseline					
N‘	134	121			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja					
N‘	52	50			
keine Probleme (n(%))	26 (50,00)	28 (56,00)			
moderate Probleme (n(%))	24 (46,15)	19 (38,00)			
extreme Probleme (n(%))	2 (3,85)	3 (6,00)			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein					
N‘	82	71			
keine Probleme (n(%))	25 (30,49)	35 (49,30)			
moderate Probleme (n(%))	51 (62,20)	32 (45,07)			
extreme Probleme (n(%))	6 (7,32)	4 (5,63)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,075		
N‘	132	120			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja					
N‘	52	50			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (1,92)	0 (0,00)	-	2,89 [0,12; 69,24] 0,513	0,02 [-0,02; 0,06] 0,313
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	20 (38,46)	20 (40,00)	0,54 [0,12; 2,37] 0,411	0,96 [0,59; 1,56] 0,874	-0,02 [-0,20; 0,17] 0,874

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein					
N‘	80	70			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	2 (2,50)	0 (0,00)	-	4,38 [0,21; 89,77] 0,337	0,03 [-0,01; 0,06] 0,152
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	49 (61,25)	27 (38,57)	2,88 [0,95; 8,72] 0,061	1,59 [1,13; 2,24] 0,008	0,23 [0,07; 0,38] 0,004

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-7-11-3

In der Hauptanalyse war der Interaktionsterm für Frage 3 des EQ-5D Utility Items zu Woche 16 für Patienten mit Verschlechterung nicht schätzbar. Für Patienten mit Verbesserung ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika. Die Effekte waren für Patienten mit Verbesserung nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe der Patienten ohne Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf das RR und die RD statistisch signifikant, in der anderen Subgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Eine mögliche Effektmodifikation kann daher für Patienten mit Verbesserung nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-249).

Tabelle 4-250: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 3: Alltägliche Tätigkeiten nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika					
Baseline					
N‘	78	70			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja					
N‘	49	46			
keine Probleme (n(%))	24 (48,98)	25 (54,35)			
moderate Probleme (n(%))	23 (46,94)	18 (39,13)	-	-	
extreme Probleme (n(%))	2 (4,08)	3 (6,52)			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein					
N‘	29	24			
keine Probleme (n(%))	12 (41,38)	11 (45,83)			
moderate Probleme (n(%))	14 (48,28)	10 (41,67)			
extreme Probleme (n(%))	3 (10,34)	3 (12,50)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,084		
N‘	77	69			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja					
N‘	49	46			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (2,04)	0 (0,00)	-	2,82 [0,12; 67,52] 0,522	0,02 [-0,02; 0,06] 0,312
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	19 (38,78)	20 (43,48)	0,40 [0,08; 1,94] 0,255	0,89 [0,55; 1,44] 0,642	-0,05 [-0,24; 0,15] 0,641

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein					
N‘	28	23			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	16 (57,14)	10 (43,48)	4,07 [0,53; 31,10] 0,176	1,31 [0,75; 2,31] 0,344	0,14 [-0,14; 0,41] 0,327

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), C-7-11-3

In der Sensitivitätsanalyse 1 war der Interaktionsterm für Frage 3 des EQ-5D Utility Items zu Woche 16 für Patienten mit Verschlechterung nicht schätzbar. Für Patienten mit Verbesserung ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, die Unterschiede waren aber nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-250).

Tabelle 4-251: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten) zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
EQ-5D Frage 3: Alltägliche Tätigkeiten nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika					
Baseline					
N‘	126	116			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja					
N‘	52	50			
keine Probleme (n(%))	26 (50,00)	28 (56,00)			
moderate Probleme (n(%))	24 (46,15)	19 (38,00)	-	-	
extreme Probleme (n(%))	2 (3,85)	3 (6,00)			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein					
N‘	74	66			
keine Probleme (n(%))	22 (29,73)	32 (48,48)			
moderate Probleme (n(%))	48 (64,86)	30 (45,45)			
extreme Probleme (n(%))	4 (5,41)	4 (6,06)			
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a] für					
Patienten mit Verschlechterung (n(%))			N.E.		
Patienten mit Verbesserung (n(%))			0,082		
N‘	124	115			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja					
N‘	52	50			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	1 (1,92)	0 (0,00)	-	2,89 [0,12; 69,24] 0,513	0,02 [-0,02; 0,06] 0,313
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	20 (38,46)	20 (40,00)	0,55 [0,13; 2,38] 0,421	0,96 [0,59; 1,56] 0,874	-0,02 [-0,20; 0,17] 0,874

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein					
N‘	72	65			
Anzahl der Patienten mit Verschlechterung (n(%))	2 (2,78)	0 (0,00)	-	4,52 [0,22; 92,45] 0,327	0,03 [-0,01; 0,07] 0,151
Anzahl der Patienten mit Verbesserung (n(%))	44 (61,11)	25 (38,46)	2,82 [0,92; 8,61] 0,069	1,59 [1,11; 2,27] 0,011	0,23 [0,06; 0,39] 0,007

N' ... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. … nicht schätzbar

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), D-7-11-3

In der Sensitivitätsanalyse 2 war der Interaktionsterm für Frage 3 des EQ-5D Utility Items zu Woche 16 für Patienten mit Verschlechterung nicht schätzbar. Für Patienten mit Verbesserung ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika. Die Effekte waren für Patienten mit Verbesserung nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe der Patienten ohne Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf das RR und die RD statistisch signifikant, in der anderen Subgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Eine mögliche Effektmodifikation kann daher für Patienten mit Verbesserung nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-251).

EQ-5D Index

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Tabelle 4-252: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

EQ-5D Index		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,211	
Geschlecht	0,416	
Schweregrad der Erkrankung	0,445	
Gewicht	0,872	
vorherige Therapie mit Biologika	0,053	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,557	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,448	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,561	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,135	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,306	
Land	0,546	
Region	0,490	

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-253: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

EQ-5D Index		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,206	
Geschlecht	0,742	
Schweregrad der Erkrankung	0,127	Hinweis
Gewicht	0,763	
vorherige Therapie mit Biologika	0,001	Beleg
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,398	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	

EQ-5D Index		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,575	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,528	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,437	
Land	0,277	
Region	0,409	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-254: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

EQ-5D Index		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,183	Hinweis
Geschlecht	0,428	
Schweregrad der Erkrankung	0,423	
Gewicht	0,757	
vorherige Therapie mit Biologika	0,054	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,557	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,448	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,561	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,138	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,322	
Land	0,562	
Region	0,481	

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

EQ-5D Index nach Alter – RCT

Tabelle 4-255: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D Index nach Alter				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,183
N‘	147	134		
Alter < 65				
N‘	138	124		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,61 (0,02)	0,64 (0,02)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,24 (0,01)	0,25 (0,02)	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,490
Alter ≥ 65				
N‘	9	10		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,62 (0,10)	0,62 (0,07)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,31 (0,05)	0,23 (0,05)	0,09 [-0,06; 0,23]	0,233

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-7-2-7

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für den EQ-5D Index einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen. Da die Altersgruppe ≥ 65 Jahre jedoch im Vergleich zur Altersgruppe < 65 Jahre nur geringe Fallzahlen hat, sind auftretende Interaktionen jedoch nicht valide interpretierbar (Tabelle 4-255).

EQ-5D Index nach Schweregrad der Erkrankung – RCT

Tabelle 4-256: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D VAS nach Schweregrad der Erkrankung				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,127
N‘	83	73		
Mittelschwere Psoriasis				
N‘	18	21		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,66 (0,05)	0,68 (0,05)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,19 (0,04)	0,27 (0,04)	-0,08 [-0,18; 0,02]	0,099
Schwere Psoriasis				
N‘	65	52		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,64 (0,03)	0,62 (0,04)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,23 (0,02)	0,22 (0,02)	0,01 [-0,05; 0,06]	0,842

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-7-4-7

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für den EQ-5D Index einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Schweregrad der Erkrankung. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-256).

EQ-5D Index nach vorheriger Therapie mit Biologika – RCT

Tabelle 4-257: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D Index nach vorheriger Therapie mit Biologika				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,053
N‘	155	139		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja				
N‘	31	19		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,59 (0,04)	0,51 (0,06)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,26 (0,03)	0,18 (0,04)	0,08 [-0,01; 0,16]	0,098
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein				
N‘	124	120		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,63 (0,02)	0,66 (0,02)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,24 (0,02)	0,26 (0,02)	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,289

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (PASI > 10 oder BSA > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-7-6-7

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für den EQ-5D Index einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-257).

Tabelle 4-258: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D Index nach vorheriger Therapie mit Biologika				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,001
N‘	83	73		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja				
N‘	23	11		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,59 (0,05)	0,49 (0,08)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,28 (0,03)	0,13 (0,05)	0,15 [0,04; 0,26]	0,009
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein				
N‘	60	62		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,67 (0,03)	0,67 (0,03)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,19 (0,02)	0,25 (0,02)	-0,06 [-0,11; -0,00]	0,035

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (PASI > 10 oder BSA > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-7-6-7

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für den EQ-5D Index einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und für beide Subgruppen statistisch. Eine Modifikation des Behandlungseffekts kann daher nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-258).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Belege und keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Tabelle 4-259: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D Index nach vorheriger Therapie mit Biologika				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,054
N‘	147	134		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja				
N‘	31	19		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,59 (0,04)	0,51 (0,06)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,26 (0,03)	0,19 (0,04)	0,07 [-0,02; 0,16]	0,105
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein				
N‘	116	115		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,62 (0,02)	0,66 (0,02)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,24 (0,02)	0,26 (0,02)	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,272

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-7-6-7

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für den EQ-5D Index einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-259).

EQ-5D Index nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika – RCT

Tabelle 4-260: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D Index nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,135
N‘	132	119		
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika: Ja				
N‘	129	117		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,61 (0,02)	0,65 (0,02)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,24 (0,02)	0,25 (0,02)	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,663
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika: Nein				
N‘	3	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,75 (0,08)	0,56 (0,18)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,13 (0,09)	0,36 (0,11)	-0,23 [-0,52; 0,06]	0,117

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (PASI > 10 oder BSA > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-7-10-7

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für den EQ-5D Index einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika. Die Effekte waren gleichgerichtet und nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Subgruppe der Patienten ohne Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika kann jedoch keine valide Interpretation getroffen werden (Tabelle 4-260).

Tabelle 4-261: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D Index zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D Index nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,138
N‘	124	114		
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika: Ja				
N‘	121	112		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,61 (0,02)	0,64 (0,02)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,24 (0,02)	0,25 (0,02)	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,651
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika: Nein				
N‘	3	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,75 (0,08)	0,56 (0,18)		
Mittlere Veränderung (SE)	0,13 (0,09)	0,36 (0,12)	-0,23 [-0,53; 0,06]	0,118

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SE … Standardfehler
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle B-7-10-7

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für den EQ-5D Index einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika. Die Effekte waren gleichgerichtet und nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Subgruppe der Patienten ohne Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika kann jedoch keine valide Interpretation getroffen werden (Tabelle 4-261).

EQ-5D VAS

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Tabelle 4-262: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

EQ-5D VAS		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,982	
Geschlecht	0,363	
Schweregrad der Erkrankung	0,773	
Gewicht	0,879	
vorherige Therapie mit Biologika	0,385	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,886	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,541	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,578	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,753	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,362	
Land	0,204	
Region	0,263	

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-263: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

EQ-5D VAS		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,543	
Geschlecht	0,243	
Schweregrad der Erkrankung	0,859	
Gewicht	0,590	
vorherige Therapie mit Biologika	0,099	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,912	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,508	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,767	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,077	Hinweis
Land	0,345	
Region	0,397	

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-264: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

EQ-5D VAS		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,753	
Geschlecht	0,334	
Schweregrad der Erkrankung	0,896	
Gewicht	0,993	
vorherige Therapie mit Biologika	0,375	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,886	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,541	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,578	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,754	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,348	

EQ-5D VAS		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Land	0,230	
Region	0,271	

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

EQ-5D VAS nach vorheriger Therapie mit Biologika – RCT

Tabelle 4-265: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D VAS nach vorheriger Therapie mit Biologika				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,099
N‘	85	79		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja				
N‘	23	12		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	53,09 (4,40)	60,50 (7,04)		
Mittlere Veränderung (SE)	17,92 (3,84)	6,91 (5,26)	11,02 [-1,63; 23,66]	0,087
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein				
N‘	62	67		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	65,89 (2,76)	64,46 (2,90)		
Mittlere Veränderung (SE)	15,53 (2,61)	16,39 (2,50)	-0,86 [-7,09; 5,38]	0,786

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05

Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-7-6-6

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für den Endpunkt EQ-5D VAS einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen (Tabelle 4-265).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

EQ-5D VAS nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – RCT

Tabelle 4-266: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D VAS nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,077
N‘	79	74		
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Ja				
N‘	50	50		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	60,50 (3,20)	61,66 (3,65)		
Mittlere Veränderung (SE)	13,13 (2,81)	15,70 (2,94)	-2,57 [-9,77; 4,64]	0,483
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika: Nein				
N‘	29	24		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	65,38 (4,06)	67,67 (4,28)		
Mittlere Veränderung (SE)	20,18 (3,71)	11,61 (3,84)	8,57 [-1,41; 18,55]	0,092

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

Der EQ-5D wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (SAF) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-7-11-6

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für den Endpunkt EQ-5D VAS einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-266).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

4.3.1.3.2.6 DLQI – RCT

DLQI-Score

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Tabelle 4-267: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt DLQI-Score zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

DLQI-Score		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,473	
Geschlecht	0,992	
Schweregrad der Erkrankung	0,044	Beleg
Gewicht	0,317	
vorherige Therapie mit Biologika	0,016	Beleg
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,323	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,966	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,158	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,738	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,846	
Land	0,801	
Region	0,694	

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-268: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt DLQI-Score zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

DLQI-Score		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,635	
Geschlecht	0,490	
Schweregrad der Erkrankung	0,022	Beleg
Gewicht	0,037	Beleg
vorherige Therapie mit Biologika	0,033	Beleg
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,316	

DLQI-Score		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,178	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,983	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,863	
Land	0,788	
Region	0,651	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-269: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt DLQI-Score zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

DLQI-Score		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,445	
Geschlecht	0,899	
Schweregrad der Erkrankung	0,040	Beleg
Gewicht	0,233	
vorherige Therapie mit Biologika	0,016	Beleg
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,323	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,966	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,158	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,759	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,780	
Land	0,869	
Region	0,719	

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

DLQI nach Schweregrad der Erkrankung – RCT

Tabelle 4-270: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
DLQI nach Alter				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,044
N‘	162	148		
Mittelschwere Psoriasis				
N‘	44	46		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	17,89 (0,80)	16,63 (0,68)		
Mittlere Veränderung (SE)	-15,11 (0,66)	-15,32 (0,64)	0,21 [-1,56; 1,98]	0,815
Schwere Psoriasis				
N‘	118	102		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,54 (0,53)	18,97 (0,56)		
Mittlere Veränderung (SE)	-16,35 (0,42)	-14,40 (0,46)	-1,95 [-3,09; -0,82]	0,001

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.
Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt
Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.
Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-8-4-1

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Schweregrad der Erkrankung. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in der Gruppe der Patienten mit schwerer Psoriasis zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Effektmodifikation kann daher nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-270).

Tabelle 4-271: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
DLQI nach Alter				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,022
N‘	85	79		
Mittelschwere Psoriasis				
N‘	19	22		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,84 (1,33)	17,82 (1,06)		
Mittlere Veränderung (SE)	-13,19 (1,23)	-14,80 (1,12)	1,61 [-1,51; 4,73]	0,310
Schwere Psoriasis				
N‘	66	57		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	17,56 (0,62)	19,02 (0,80)		
Mittlere Veränderung (SE)	-15,98 (0,68)	-13,34 (0,75)	-2,64 [-4,46; -0,83]	0,005

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.
Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt
Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.
Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-8-4-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Schweregrad der Erkrankung. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in der Gruppe der Patienten mit schwerer Psoriasis zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Effektmodifikation kann daher nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-271).

Tabelle 4-272: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
DLQI nach Alter				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,040
N‘	152	142		
Mittelschwere Psoriasis				
N‘	40	45		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,30 (0,85)	16,73 (0,69)		
Mittlere Veränderung (SE)	-14,89 (0,70)	-15,28 (0,66)	0,39 [-1,47; 2,25]	0,682
Schwere Psoriasis				
N‘	112	97		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,42 (0,54)	18,98 (0,58)		
Mittlere Veränderung (SE)	-16,23 (0,44)	-14,31 (0,48)	-1,93 [-3,11; -0,74]	0,002

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.
Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt
Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).
Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-8-4-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Schweregrad der Erkrankung. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in der Gruppe der Patienten mit schwerer Psoriasis zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Effektmodifikation kann daher nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-272).

DLQI nach Gewicht - RCT

Tabelle 4-273: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
DLQI nach Gewicht				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,037
N‘	85	79		
Gewicht ≤ 100 kg				
N‘	68	65		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	17,54 (0,63)	18,22 (0,72)		
Mittlere Veränderung (SE)	-16,09 (0,61)	-13,70 (0,63)	-2,38 [-4,11; -0,65]	0,007
Gewicht > 100 kg				
N‘	17	14		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	19,06 (1,33)	20,86 (1,46)		
Mittlere Veränderung (SE)	-13,59 (1,22)	-15,46 (1,36)	1,87 [-1,73; 5,48]	0,306

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.
Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt
Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.
Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-8-5-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Gewicht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in der Gruppe der Patienten mit einem Gewicht ≤ 100 kg zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Effektmodifikation kann daher nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-273).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

DLQI nach vorheriger Therapie mit Biologika – RCT

Tabelle 4-274: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
DLQI nach vorheriger Therapie mit Biologika				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,016
N‘	162	148		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja				
N‘	31	21		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,23 (1,09)	20,24 (1,36)		
Mittlere Veränderung (SE)	-16,17 (0,77)	-12,13 (0,93)	-4,04 [-6,40; -1,69]	0,001
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein				
N‘	131	127		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,40 (0,48)	17,91 (0,47)		
Mittlere Veränderung (SE)	-16,04 (0,40)	-15,18 (0,42)	-0,86 [-1,90; 0,17]	0,102

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.
Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt
Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.
Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-8-6-1

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren gleichgerichtet und deuten in beiden Subgruppen auf einen Vorteil zugunsten von Secukinumab. In der Gruppe der Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika war der Effekt signifikant Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen. (Tabelle 4-274).

Tabelle 4-275: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
DLQI nach vorheriger Therapie mit Biologika				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,033
N‘	85	79		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja				
N‘	23	12		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	17,83 (1,20)	21,33 (2,01)		
Mittlere Veränderung (SE)	-15,76 (1,06)	-10,53 (1,50)	-5,23 [-8,82; -1,65]	0,004
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein				
N‘	62	67		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	17,85 (0,64)	18,21 (0,67)		
Mittlere Veränderung (SE)	-15,32 (0,73)	-14,42 (0,70)	-0,90 [-2,65; 0,85]	0,311

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.
Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt
Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.
Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-8-6-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren gleichgerichtet und deuten in beiden Subgruppen auf einen Vorteil zugunsten von Secukinumab. In der Gruppe der Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika war der Effekt signifikant. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen. (Tabelle 4-275).

Tabelle 4-276: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
DLQI nach vorheriger Therapie mit Biologika				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,016
N‘	152	142		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja				
N‘	31	21		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,23 (1,09)	20,24 (1,36)		
Mittlere Veränderung (SE)	-16,18 (0,78)	-12,15 (0,95)	-4,03 [-6,43; -1,63]	0,001
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein				
N‘	121	121		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,43 (0,50)	17,93 (0,48)		
Mittlere Veränderung (SE)	-15,89 (0,43)	-15,12 (0,44)	-0,76 [-1,85; 0,33]	0,171

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.
Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt
Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).
Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-8-6-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren gleichgerichtet und deuten in beiden Subgruppen auf einen Vorteil zugunsten von Secukinumab. In der Gruppe der Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika war der Effekt signifikant. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen. (Tabelle 4-276).

DLQI nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) – RCT

Tabelle 4-277: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
DLQI nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF)				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,158
N‘	30	19		
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF): Ja				
N‘	24	16		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,92 (1,25)	20,69 (1,64)		
Mittlere Veränderung (SE)	-16,70 (1,30)	-11,66 (1,59)	-5,04 [-9,02; -1,05]	0,014
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF): Nein				
N‘	6	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	14,00 (1,26)	18,67 (2,60)		
Mittlere Veränderung (SE)	-15,43 (2,59)	-17,23 (3,52)	1,80 [-7,01; 10,61]	0,683

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.
Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt
Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.
Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-8-9-1

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF). Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in der Gruppe der Patienten mit Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Effektmodifikation kann daher nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl in der Subgruppe der Patienten ohne Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) lassen sich jedoch keine validen Aussagen zur Effektmodifikation treffen (Tabelle 4-277).

Tabelle 4-278: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
DLQI nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF)				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,178
N‘	22	12		
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF): Ja				
N‘	18	9		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,17 (1,34)	22,22 (2,54)		
Mittlere Veränderung (SE)	-15,99 (1,66)	-10,34 (2,54)	-5,65 [-11,68; 0,39]	0,065
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF): Nein				
N‘	4	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	14,00 (1,58)	18,67 (2,60)		
Mittlere Veränderung (SE)	-14,70 (3,55)	-17,20 (3,95)	2,51 [-8,41; 13,43]	0,642

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.
Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt
Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.
Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-8-9-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF). Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl in der Subgruppe der Patienten ohne Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) lassen sich keine validen Aussagen zur Effektmodifikation treffen (Tabelle 4-278).

Tabelle 4-279: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
DLQI nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF)				
Woche 16				
Interaktionstest[a]				0,158
N‘	30	19		
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF): Ja				
N‘	24	16		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,92 (1,25)	20,69 (1,64)		
Mittlere Veränderung (SE)	-16,70 (1,30)	-11,66 (1,59)	-5,04 [-9,02; -1,05]	0,014
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF): Nein				
N‘	6	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	14,00 (1,26)	18,67 (2,60)		
Mittlere Veränderung (SE)	-15,43 (2,59)	-17,23 (3,52)	1,80 [-7,01; 10,61]	0,683

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.
Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt
Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).
Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-8-9-1

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt DLQI zu Woche 16 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF). Die Effekte waren nicht gleichgerichtet und in der Gruppe der Patienten mit Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Eine mögliche Effektmodifikation kann daher nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl in der Subgruppe der Patienten ohne Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) lassen sich jedoch keine validen Aussagen zur Effektmodifikation treffen (Tabelle 4-279).

DLQI 0 oder 1 Responder

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Tabelle 4-280: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

DLQI 0 oder 1 Responder		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,819	
Geschlecht	0,460	
Schweregrad der Erkrankung	0,333	
Gewicht	0,545	
vorherige Therapie mit Biologika	0,715	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,351	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,118	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,366	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,513	
Land	N.E.	
Region	0,352	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-281: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

DLQI 0 oder 1 Responder		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,684	
Geschlecht	0,997	
Schweregrad der Erkrankung	0,257	
Gewicht	0,170	Hinweis
vorherige Therapie mit Biologika	0,708	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,243	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,094	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,810	
Land	N.E.	
Region	N.E.	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-282: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

DLQI 0 oder 1 Responder		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,693	
Geschlecht	0,605	
Schweregrad der Erkrankung	0,276	
Gewicht	0,400	
vorherige Therapie mit Biologika	0,816	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,351	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,118	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,387	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,389	
Land	N.E.	
Region	0,387	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

DLQI 0 oder 1 Responder nach Gewicht – RCT

Tabelle 4-283: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
DLQI 0 oder 1 Responder nach Gewicht					
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,170		
N‘	85	79			
Gewicht ≤ 100 kg					
N‘	68	65			
Anzahl Patienten mit DLQI 0 oder 1 Response (n(%))	49 (72,06)	27 (41,54)	3,63 [1,76; 7,49] <0,001	1,73 [1,25; 2,40] 0,001	0,31 [0,14; 0,47] <0,001
Gewicht > 100 kg					
N‘	17	14			
Anzahl Patienten mit DLQI 0 oder 1 Response (n(%))	8 (47,06)	6 (42,86)	1,19 [0,29; 4,92] 0,815	1,10 [0,50; 2,41] 0,816	0,04 [-0,31; 0,39] 0,815

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-8-5-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 16 für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. Die Effekte waren gleichgerichtet und für die Subgruppe der Patienten mit einem Gewicht ≤ 100 kg waren die Effekte statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen (Tabelle 4-283).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

DLQI 0 oder 1 Responder nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) – RCT

Tabelle 4-284: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
DLQI 0 oder 1 Responder nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF)					
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,118		
N‘	30	19			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF): Ja					
N‘	24	16			
Anzahl Patienten mit DLQI 0 oder 1 Response (n(%))	16 (66,67)	6 (37,50)	3,33 [0,89; 12,47] 0,074	1,78 [0,89; 3,55] 0,104	0,29 [-0,01; 0,59] 0,059
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF): Nein					
N‘	6	3			
Anzahl Patienten mit DLQI 0 oder 1 Response (n(%))	2 (33,33)	2 (66,67)	0,25 [0,01; 4,83] 0,361	0,50 [0,13; 2,00] 0,327	-0,33 [-0,99; 0,32] 0,317

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-8-9-2

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF). Die Effekte in den Subgruppen waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen. Aufgrund der kleinen Fallzahl in der Subgruppe der Patienten ohne Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) kann jedoch keine valide Interpretation getroffen werden (Tabelle 4-284).

Tabelle 4-285: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
DLQI 0 oder 1 Responder nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF)					
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,094		
N‘	22	12			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF): Ja					
N‘	18	9			
Anzahl Patienten mit DLQI 0 oder 1 Response (n(%))	12 (66,67)	3 (33,33)	4,32 [0,77; 24,40] 0,097	2,00 [0,75; 5,33] 0,166	0,33 [-0,04; 0,71] 0,083
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF): Nein					
N‘	4	3			
Anzahl Patienten mit DLQI 0 oder 1 Response (n(%))	1 (25,00)	2 (66,67)	0,18 [0,01; 4,92] 0,307	0,38 [0,06; 2,45] 0,306	-0,42 [-1,00; 0,26] 0,231

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-8-9-2

In der Sensitivitätsanaylse 1 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF). Die Effekte in den Subgruppen waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen. Aufgrund der kleinen Fallzahl in der Subgruppe der Patienten ohne Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) kann jedoch keine valide Interpretation getroffen werden (Tabelle 4-284).

Tabelle 4-286: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**		
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
DLQI 0 oder 1 Responder nach Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF)					
Woche 16					
p-Wert Interaktionstest[a]			0,118		
N‘	30	19			
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF): Ja					
N‘	24	16			
Anzahl Patienten mit DLQI 0 oder 1 Response (n(%))	16 (66,67)	6 (37,50)	3,33 [0,89; 12,47] 0,074	1,78 [0,89; 3,55] 0,104	0,29 [-0,01; 0,59] 0,059
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF): Nein					
N‘	6	3			
Anzahl Patienten mit DLQI 0 oder 1 Response (n(%))	2 (33,33)	2 (66,67)	0,25 [0,01; 4,83] 0,361	0,50 [0,13; 2,00] 0,327	-0,33 [-0,99; 0,32] 0,317

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

OR … Odds Ratio
RR … Relatives Risiko
RD … Risikodifferenz

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Der DLQI wurde in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-8-9-2

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF). Die Effekte in den Subgruppen waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede erreichten in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation auszugehen. Aufgrund der kleinen Fallzahl in der Subgruppe der Patienten ohne Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) kann jedoch keine valide Interpretation getroffen werden (Tabelle 4-286).

4.3.1.3.2.7 Psoriasis-Tagebuch – RCT

Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz

Tabelle 4-287: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,628	
Geschlecht	0,287	
Schweregrad der Erkrankung	0,698	
Gewicht	0,640	
vorherige Therapie mit Biologika	0,220	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,864	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,969	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,663	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,989	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,655	
Land	0,998	
Region	0,718	
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode. a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist. Quelle: (43)		

Tabelle 4-288: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,701	
Geschlecht	0,439	
Schweregrad der Erkrankung	0,440	
Gewicht	0,081	Hinweis
vorherige Therapie mit Biologika	0,021	Beleg
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,734	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	

Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,654	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,915	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,859	
Land	0,976	
Region	0,840	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-289: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,512	
Geschlecht	0,334	
Schweregrad der Erkrankung	0,584	
Gewicht	0,572	
vorherige Therapie mit Biologika	0,215	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,864	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,969	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,663	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,990	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,722	
Land	0,999	
Region	0,690	

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz nach Gewicht – RCT

Tabelle 4-290: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz nach Gewicht				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,081
N‘	85	78		
Gewicht ≤ 100 kg				
N‘	68	64		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	5,10 (0,40)	5,02 (0,36)		
Mittlere Veränderung (SE)	-4,18 (0,22)	-4,30 (0,23)	0,12 [-0,52; 0,75]	0,716
Gewicht > 100 kg				
N‘	17	14		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	5,41 (0,77)	5,00 (0,97)		
Mittlere Veränderung (SE)	-3,02 (0,45)	-4,43 (0,49)	1,41 [0,10; 2,72]	0,035

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$
Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.
Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-5-5-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch Item Schmerz zu Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Gewicht. Die Effekte waren gleichgerichtet und in der Subgruppe der Patienten mit einem Gewicht > 100 kg signifikant zugunsten von Ustekinumab. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts ist nicht auszugehen (Tabelle 4-290).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher auch im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz nach vorheriger Therapie mit Biologika - RCT

Tabelle 4-291: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Psoriasis-Tagebuch: Item Schmerz nach vorheriger Therapie mit Biologika				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,021
N‘	85	78		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja				
N‘	23	12		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	5,70 (0,63)	6,42 (0,89)		
Mittlere Veränderung (SE)	-3,79 (0,38)	-2,73 (0,54)	-1,06 [-2,34; 0,22]	0,103
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein				
N‘	62	66		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	4,97 (0,42)	4,76 (0,36)		
Mittlere Veränderung (SE)	-3,80 (0,26)	-4,42 (0,26)	0,62 [-0,01; 1,26]	0,054

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.
Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-5-6-1

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch Item Schmerz zu Woche 24 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch einer vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen (Tabelle 4-291).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher auch im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz

Tabelle 4-292: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,182	Hinweis
Geschlecht	0,497	
Schweregrad der Erkrankung	0,455	
Gewicht	0,817	
vorherige Therapie mit Biologika	0,337	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,974	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,608	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,601	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,715	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,727	
Land	0,904	
Region	0,736	

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (43)

Tabelle 4-293: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,574	
Geschlecht	0,317	
Schweregrad der Erkrankung	0,065	Hinweis
Gewicht	0,261	
vorherige Therapie mit Biologika	0,170	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,879	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,630	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,716	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,774	
Land	0,469	
Region	0,824	

N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: (41)

Tabelle 4-294: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,173	Hinweis
Geschlecht	0,542	
Schweregrad der Erkrankung	0,377	
Gewicht	0,799	
vorherige Therapie mit Biologika	0,325	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,974	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,608	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,601	

Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,716	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,753	
Land	0,915	
Region	0,704	

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz nach Alter – RCT

Tabelle 4-295: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz nach Alter				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,182
N‘	162	147		
Alter < 65				
N‘	153	136		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,32 (0,18)	7,26 (0,18)		
Mittlere Veränderung (SE)	-5,75 (0,17)	-5,79 (0,18)	0,04 [-0,41; 0,49]	0,853
Alter ≥ 65				
N‘	9	11		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	9,22 (0,32)	7,64 (0,49)		
Mittlere Veränderung (SE)	-5,96 (0,66)	-4,78 (0,59)	-1,17 [-2,91; 0,56]	0,183

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-5-2-2

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch Item Juckreiz einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in der Subgruppe der mindestens 65-Jährigen lassen sich jedoch keine validen Aussagen zu einer möglichen Effektmodifikation treffen (Tabelle 4-295).

Tabelle 4-296: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab**	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz nach Alter				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,173
N‘	152	141		
Alter < 65				
N‘	143	131		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,39 (0,18)	7,26 (0,19)		
Mittlere Veränderung (SE)	-5,73 (0,18)	-5,80 (0,19)	0,06 [-0,41; 0,54]	0,789
Alter ≥ 65				
N‘	9	10		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	9,22 (0,32)	7,60 (0,54)		
Mittlere Veränderung (SE)	-5,99 (0,67)	-4,77 (0,63)	-1,22 [-3,02; 0,57]	0,181

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).
Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-5-2-2

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch Item Juckreiz einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in der Subgruppe der mindestens 65-Jährigen lassen sich jedoch keine validen Aussagen zu einer möglichen Effektmodifikation treffen (Tabelle 4-296).

Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz nach Schweregrad der Erkrankung – RCT

Tabelle 4-297: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz nach Schweregrad der Erkrankung				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,065
N‘	85	79		
Mittelschwere Psoriasis				
N‘	19	22		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,63 (0,44)	6,59 (0,49)		
Mittlere Veränderung (SE)	-4,64 (0,51)	-5,79 (0,47)	1,15 [-0,15; 2,44]	0,083
Schwere Psoriasis				
N‘	66	56		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,52 (0,26)	7,43 (0,29)		
Mittlere Veränderung (SE)	-5,61 (0,28)	-5,35 (0,31)	-0,27 [-1,01; 0,48]	0,485

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.
Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-5-4-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch Item Juckreiz einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Schweregrad der Errankung. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-297).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Schwergrad der Erkrankung ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher auch im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen

Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz nach vorheriger Therapie mit Biologika - RCT

Tabelle 4-298: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Psoriasis-Tagebuch: Item Juckreiz nach vorheriger Therapie mit Biologika				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,170
N‘	85	78		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja				
N‘	23	12		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,61 (0,47)	7,83 (0,65)		
Mittlere Veränderung (SE)	-5,15 (0,44)	-4,23 (0,61)	-0,93 [-2,38; 0,53]	0,211
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein				
N‘	62	66		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,52 (0,26)	7,08 (0,28)		
Mittlere Veränderung (SE)	-5,56 (0,30)	-5,77 (0,29)	0,21 [-0,51; 0,94]	0,567

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-5-6-2

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch Item Juckreiz einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-298).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher auch im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung

Tabelle 4-299: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hauptanalyse

Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,263	
Geschlecht	0,789	
Schweregrad der Erkrankung	0,196	Hinweis
Gewicht	0,332	
vorherige Therapie mit Biologika	0,219	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,688	

Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,540	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,461	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,985	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,453	
Land	0,985	
Region	0,626	
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode. a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist. Quelle: (43)		

Tabelle 4-300: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,516	
Geschlecht	0,544	
Schweregrad der Erkrankung	0,057	Hinweis
Gewicht	0,088	Hinweis
vorherige Therapie mit Biologika	0,096	Hinweis
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,637	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	N.E.	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,476	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,982	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,305	
Land	0,957	
Region	0,891	
N. E. … nicht schätzbar (Die Häufigkeiten waren bei Secukinumab oder bei Ustekinumab gleich Null, sodass keine Berechnung möglich war) Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode. a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist. Quelle: (41)		

Tabelle 4-301: Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung		
Subgruppen nach	**p-Wert**	**Interaktionstest[a]**
Alter	0,252	
Geschlecht	0,824	
Schweregrad der Erkrankung	0,151	Hinweis
Gewicht	0,329	
vorherige Therapie mit Biologika	0,216	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika	0,688	
vorherige Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,540	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (Anti-TNF)	0,461	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika	0,981	
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika	0,459	
Land	0,985	
Region	0,610	

Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Quelle: (42)

Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung nach Schweregrad der Erkrankung – RCT

Tabelle 4-302: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung - Hauptanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 164)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 149)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung nach Schweregrad der Erkrankung				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,196
N‘	162	147		
Mittelschwere Psoriasis				
N‘	44	46		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,23 (0,30)	7,46 (0,27)		
Mittlere Veränderung (SE)	-6,17 (0,29)	-6,43 (0,29)	0,26 [-0,52; 1,05]	0,511
Schwere Psoriasis				
N‘	118	101		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,79 (0,21)	7,57 (0,22)		
Mittlere Veränderung (SE)	-6,44 (0,19)	-6,08 (0,21)	-0,35 [-0,86; 0,15]	0,171

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.
Quelle: Zusatzanalysen (43), Tabelle B-5-4-3

In der Hauptanalyse ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch Item Schuppung einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Schweregrad der Erkrankung. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-302).

Tabelle 4-303: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung nach Schweregrad der Erkrankung				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,057
N‘	85	78		
Mittelschwere Psoriasis				
N‘	19	22		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,89 (0,38)	7,55 (0,44)		
Mittlere Veränderung (SE)	-5,29 (0,50)	-6,30 (0,46)	1,01 [-0,26; 2,29]	0,119
Schwere Psoriasis				
N‘	66	56		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,53 (0,29)	7,52 (0,31)		
Mittlere Veränderung (SE)	-6,22 (0,28)	-5,80 (0,31)	-0,42 [-1,16; 0,32]	0,263

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.
Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-5-4-3

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch Item Schuppung einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Schweregrad der Erkrankung. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-303).

Tabelle 4-304: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Schweregrad der Erkrankung – Sensitivitätsanalyse 2

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 154)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 143)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung nach Schweregrad der Erkrankung				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,151
N‘	152	141		
Mittelschwere Psoriasis				
N‘	40	45		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,23 (0,33)	7,47 (0,28)		
Mittlere Veränderung (SE)	-6,09 (0,31)	-6,44 (0,29)	0,35 [-0,47; 1,18]	0,400
Schwere Psoriasis				
N‘	112	96		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,81 (0,21)	7,63 (0,22)		
Mittlere Veränderung (SE)	-6,46 (0,20)	-6,10 (0,22)	-0,37 [-0,89; 0,16]	0,175

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).
Quelle: Zusatzanalysen (42), Tabelle D-5-4-3

In der Sensitivitätsanalyse 2 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch Item Schuppung einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Schweregrad der Erkrankung. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-304).

Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung nach Gewicht – RCT

Tabelle 4-305: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung nach Gewicht				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,088
N‘	85	78		
Gewicht ≤ 100 kg				
N‘	68	64		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,46 (0,29)	7,42 (0,29)		
Mittlere Veränderung (SE)	-6,48 (0,25)	-6,14 (0,26)	-0,34 [-1,05; 0,37]	0,347
Gewicht > 100 kg				
N‘	17	14		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	8,24 (0,41)	8,00 (0,50)		
Mittlere Veränderung (SE)	-5,20 (0,50)	-6,28 (0,55)	1,08 [-0,39; 2,54]	0,148

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.
Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-5-5-3

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch Item Schuppung einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Gewicht. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Daher ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-305).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher auch im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung nach vorheriger Therapie mit Biologika - RCT

Tabelle 4-306: Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach vorheriger Therapie mit Biologika – Sensitivitätsanalyse 1

	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
CAIN457A2317	**Secukinumab 300 mg (N = 86)**	**Ustekinumab 45/90 mg (N = 80)**	**Differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Psoriasis-Tagebuch: Item Schuppung nach vorheriger Therapie mit Biologika				
Woche 24				
Interaktionstest[a]				0,096
N‘	85	78		
Vorherige Therapie mit Biologika: Ja				
N‘	23	12		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	8,09 (0,42)	8,17 (0,59)		
Mittlere Veränderung (SE)	-5,77 (0,43)	-4,52 (0,60)	-1,26 [-2,69; 0,17]	0,084
Vorherige Therapie mit Biologika: Nein				
N‘	62	66		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,44 (0,30)	7,41 (0,28)		
Mittlere Veränderung (SE)	-6,17 (0,30)	-6,27 (0,29)	0,10 [-0,61; 0,81]	0,791

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
Die Auswertung erfolgte mit der LOCF-Imputationsmethode.
SE … Standardfehler

a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Abnahme der Symptomatik und eine bessere Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.
Quelle: Zusatzanalysen (41), Tabelle C-5-6-3

In der Sensitivitätsanalyse 1 ergab der Interaktionstest zu Woche 24 für den Endpunkt Psoriasis-Tagebuch Item Schuppung einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch eine vorherige Therapie mit Biologika. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Daher ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen (Tabelle 4-306).

Die Populationsgröße der Sensitivitätsanalyse 1 ist im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2, wo sich keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch eine vorherige Therapie mit Biologika ergaben, wesentlich kleiner. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, dass durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Bei Betrachtung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Analysen wird daher auch im Gesamtkontext nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Secukinumab für die Subpopulation B wurde im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab dargestellt. Die Grundlage für die Bewertung ist die Studie CAIN457A2317.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Secukinumab wurde gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets und der vom G-BA festgelegten Definition für die Subpopulation B für folgende Population durchgeführt (13):

- Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

Gemäß der Leitlinie und der Fachinformationen sind Ustekinumab und die anderen bisher zugelassenen Biologika außer Secukinumab bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angezeigt, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (14-18). Es gibt weder in den Fachinformationen noch in der Leitlinie eine Einschränkung bezüglich einer Mindestanzahl der anderen systemischen Therapien, auf die die Patienten nicht angesprochen haben, die kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (14-18). Daher wurde in Abstimmung mit dem G-BA die Hauptanalyse durchgeführt, die die Definition der Subpopulation B sowie dem Anwendungsgebiet von Ustekinumab und dessen Einordnung in der Leitlinie widerspiegelt (13, 14). Die Population der Hauptanalyse wird somit wie folgt definiert:

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens **eine** andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.

Es wurden außerdem zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Auf Wunsch des G-BA im Beratungsgespräch vom 29.01.2015 wurde die Sensitivitätsanalyse 1 durchgeführt, um zu untersuchen, ob das Vorliegen von mindestens zwei anderen systemischen Therapien, die nicht angesprochen haben, kontraindiziert waren oder nicht vertragen wurden, einen Einfluss auf den Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte hat (13). Dies wurde folgendermaßen operationalisiert:

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens **zwei** andere konventionelle systemische Psoriasistherapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Entsprechend wurde außerdem die Sensitivitätsanalyse 2 durchgeführt. Diese entspricht weitgehend der Hauptanalyse. Ausgenommen sind jedoch Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden bzw. bei denen eine Kontraindikation gegen Fumarsäureester vorliegt (13). Ziel war es, den Einfluss einer ausschließlichen Fumarsäureester-Vorbehandlung oder -Kontraindikation auf den Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu untersuchen. Dies wurde folgendermaßen operationalisiert:

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens **eine** andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die **einzige Therapie** war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für die Subpopulation B dargestellt:

In **keinem** der Behandlungsarme traten **Todesfälle** auf.

Anhand des **PASI** (Index zur Ermittlung des Schweregrades von Psoriasis-Erkrankungen) wurde die Verbesserung schwerwiegender Psoriasis-Symptome erhoben. Der PASI-Score war mit Secukinumab schon bis Woche 24 signifikant stärker reduziert als unter Ustekinumab. Die dargestellten Responseraten 75 %, 90 % oder 100 % veranschaulichen die prozentuale Verbesserung der Symptome gegenüber Therapiebeginn. Patienten erreichten unter Secukinumab zu Woche 24 statistisch signifikant häufiger eine PASI 75 Response und PASI 90 Response als Patienten unter Ustekinumab. Des Weiteren wurde unter Secukinumab häufiger eine PASI 100 Response erreicht, welche bezogen auf das Odds Ratio und die Risikodifferenz, jedoch nicht für das Relative Risiko, statistisch signifikant war. Laut Leitlinie gilt eine PASI 75 Response als aktuelles Therapieziel, welches somit unter Secukinumab signifikant häufiger erreicht wurde. Eine PASI 90 Response wurde dabei mit fast vollständiger Symptomfreiheit der Haut assoziiert, während ein Patient mit einer PASI 100 Response als symptomfrei galt. Sowohl die PASI 75 als auch die PASI 90 Response wurden im Verlauf der Studie unter Secukinumab signifikant früher erreicht als unter Ustekinumab. Der Unterschied zeigte sich bereits nach der ersten Woche für die PASI 75 Response und nach zehn Tagen für die PASI 90 Response. Die Krankheitssymptomatik und –schwere verbesserte sich unter Secukinumab somit signifikant häufiger und signifikant früher als unter Ustekinumab.

- Mittlere Veränderung des PASI-Score zu Woche 24:
  -20,72 vs. -19,59; Differenz = -1,14 (95 %-KI: [-2,01; -0,27]; p = 0,011)
- Anteil PASI 75 Responder zu Woche 24:
  90,18 % vs. 81,76 %; RR = 1,10 (95 %-KI: [1,01; 1,21]; p = 0,035)
- K-M Schätzer für den Anteil an PASI 75 Respondern zu Woche 24:
  95,32 % vs. 93,34 %; HR = 1,40 (95 %-KI: [1,11; 1,76]; p = 0,005
- Anteil PASI 90 Responder zu Woche 24:
  77,30 % vs. 64,19 %; RR = 1,20 (95 %-KI: [1,04; 1,39]; p = 0,013)
- K-M Schätzer für den Anteil an PASI 90 Respondern zu Woche 24:
  84,17 % vs. 75,66 %; HR = 1,54 (95 %-KI: [1,20; 1,98]; p = 0,001)
- Anteil PASI 100 Responder zu Woche 24:
  44,79 % vs. 33,78%; OR = 1,66 (95 %-KI: [1,04; 2,66]; p = 0,034)

  44,79 % vs. 33,78%; RR = 1,33 (95 %-KI: [1,00;1,76]; p = 0,051)

  44,79 % vs. 33,78%; RD = 0,11 (95 %-KI: [0,00; 0,22]; p = 0,046)
- Der Anteil Patienten mit Krankheitsschub, definiert als mindestens 50 %-ige Verschlechterung des besten zuvor gemessenen PASI-Scores, zeigte in beiden Behandlungsarmen vergleichbare Ergebnisse.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 zeigen vergleichbare Ergebnisse, sind jedoch aufgrund der kleinen Populationsgröße teilweise nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 sind bezogen auf die statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab identisch mit den Ergebnissen der Hauptanalyse. Die Ergebnisse beider Sensitivitätsanalysen unterstützen somit die Aussagen, die zur Hauptanalyse gemacht wurden.

Als zusätzlicher Morbiditätsparameter wurde der IGA mod 2011 dargestellt. Mittels **IGA mod 2011-Score** bewertete der Arzt die Anzeichen und Symptome der Erkrankung bezüglich Rötung, Dicke und Schuppung. Die dargestellte IGA mod 2011 0 oder 1 Responderrate zeigte dabei den Anteil der Patienten mit einem IGA mod 2011-Score von 0 oder 1 und einer Verbesserung von mindestens zwei Punkten auf der IGA mod 2011-Skala bis zum Auswertungszeitpunkt. Dabei entspricht ein IGA mod 2011-Score von null einer symptomfreien Haut ohne Anzeichen einer Psoriasis. Post-inflammatorische Hyperpigmentierung darf dabei vorhanden sein. Ein IGA mod 2011-Score von eins steht für eine normale bis rosa Färbung der betroffenen Hautstellen ohne Verdickung und ohne oder nur minimale fokale Schuppung und wird auch als „beinahe symptomfrei“ bezeichnet.

Die mittlere Veränderung des IGA mod 2011-Scores war in beiden Therapiearmen vergleichbar.

Der Anteil der IGA mod 2011 0 oder 1 Responder war unter Secukinumab höher als unter Ustekinumab, was einem besseren Gesundheitszustand der Patienten unter Secukinumab entsprach. Die Ergebnisse waren aber nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 und 2 weisen in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse der Hauptanalyse und sind ebenfalls statistisch nicht signifikant. Sie unterstützen daher die Aussage der Hauptanalyse.

Secukinumab verfügt über ein günstiges **Sicherheitsprofil** und erweist sich als gut verträglich. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie der Gesamtheit aller aufgetretener unerwünschten Ereignisse unterschieden sich unter Secukinumab und unter Ustekinumab nicht signifikant voneinander.

Auch in der Sensitivitätsanalyse 1 und 2 unterschieden sich die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen in den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant voneinander, sodass sich das günstige Sicherheitsprofil von Secukinumab auch durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen lässt.

Zur Nutzendimension Lebensqualität werden die Endpunkte EQ-5D, DLQI und Psoriasis-Tagebuch dargestellt. Da der EQ-5D und der DLQI nicht zu Woche 24 erhoben wurden, werden im Dossier Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.

Die Einschätzung der Lebensqualität der Patienten in Bezug auf alle **EQ-5D Utility Items** (Beweglichkeit, Mobilität; Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen; alltägliche Tätigkeiten; Schmerzen, körperliche Beschwerden; Angst, Niedergeschlagenheit) war zwischen den mit Secukinumab behandelten und den mit Ustekinumab behandelten Patienten vergleichbar. Für Frage 3 (alltägliche Tätigkeiten) zeigt Secukinumab bezogen auf das Relative Risiko und die Risikodifferenz eine Überlegenheit beim Anteil der Patienten mit Verbesserung.

EQ-5D Frage 3 (Alltägliche Tätigkeiten), Anteil der Patienten mit Verbesserung zu Woche 16:

50,97 % vs. 37,86 %; RR = 1,35 (95 %-KI: [1,04; 1,75]; p = 0,026)

Die Ergebnisse des **EQ-5D Index** und der **EQ-5D VAS** unterschieden sich zwischen den beiden Therapiegruppen nicht signifikant.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 zeigen für Item 1, 2, 4 und 5 sowie für den EQ-5D Index und die EQ-5D VAS vergleichbare Ergebnisse wie die Hauptanalyse. Für Item 3 sind die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 jedoch aufgrund der kleinen Populationsgröße nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Hauptanalyse. Somit unterstützen die Ergebnisse beider Sensitivitätsanalysen die Aussagen, die zur Hauptanalyse gemacht wurden.

Der **DLQI** (Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen) wurde unter Secukinumab statistisch signifikant stärker verringert als unter Ustekinumab, was einer stärkeren Verbesserung der Lebensqualität durch Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab entspricht. Dies spiegelt sich auch in den DLQI 0 oder 1 Responder-Analysen wider. Eine DLQI Response von 0 oder 1 verdeutlicht dabei, dass die Lebensqualität nicht mehr durch die Hauterkrankung beeinträchtigt wird. In diesen Analysen ergab sich zu Woche 16 ein statistisch signifikant höherer Anteil an DLQI 0 oder 1 Respondern unter Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab.

- Mittlere Veränderung des DLQI zu Woche 16:
  -16,02 vs. -14,69; Differenz = -1,33 (95 %-KI: [-2,28; -0,37]; p = 0,007)
- Anteil DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16:
  67,28 % vs. 50,00 %; RR = 1,35 (95 %-KI: [1,11; 1,63]; p = 0,003)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 und 2 sind bezogen auf die statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab identisch mit den Ergebnissen der Hauptanalyse. Die Ergebnisse beider Sensitivitätsanalysen unterstützen somit die Aussagen, die zur Hauptanalyse gemacht wurden.

Die Ergebnisse der **Psoriasis-Tagebuch-**Items „Schmerz“, „Juckreiz“ und „Schuppung“ zeigten in der Hauptanalyse in beiden Therapiearmen eine vergleichbare Verringerung der Symptomatik von Baseline zu Woche 24. Diese Ergebnisse wurden auch in der Sensitivitätsanalyse 1 und 2 beobachtet, wo sich ebenfalls eine vergleichbar starke Reduktion von Schmerz, Juckreiz und Schuppung in den beiden Therapiearmen zeigte.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammenfassend dargestellt. Dazu werden in Tabelle 4-307 die Ergebnisse von Subgruppenanalysen für diejenigen Subgruppenmerkmale dargestellt, bei denen der Interaktionstest mindestens einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab.

Tabelle 4-307: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen - Hauptanalyse

Subgruppenmerkmal	**Interaktionstest**	**Subgruppen**	
Alter			
		< 65 Jahre	**≥ 65 Jahre**
PASI 100 Response	Hinweis	=	(+)
Zeit bis zur PASI 75 Response	Hinweis	+	+
EQ-5D Item 3 (Alltägliche Tätigkeiten) - Patienten mit Verbesserung	Hinweis	(+)	=
Psoriasis-Tagebuch Item Juckreiz	Hinweis	=	=
Geschlecht			
		Männlich	**Weiblich**
PASI-Score	Hinweis	=	+
PASI 75 Response	Hinweis	=	+
PASI 90 Response	Hinweis	=	+
Zeit bis zur PASI 90 Response	Beleg	=	+
IGA mod 2011 0 or 1 Response	Hinweis	=	(+)
Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Hinweis	=	=
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse – Infektionen und Infestationen	Beleg	=	+
EQ-5D Item 3 (Alltägliche Tätigkeiten) – Patienten mit Verbesserung	Hinweis	+	=
EQ-5D Item 5 (Angst, Niedergeschlagenheit) – Patienten mit Verschlechterung	Hinweis	(-)	=
Schweregrad der Erkrankung			
		Mittelschwere Psoriasis	**Schwere Psoriasis**
PASI 75 Response	Hinweis	+	=
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Hinweis	=	=
EQ-5D Item 5 (Angst, Niedergeschlagenheit) – Patienten mit Verbesserung	Beleg	=	=
DLQI-Score	Beleg	=	+
Psoriasis-Tagebuch: Schuppung	Hinweis	=	+

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
Gewicht			
		≤ 100 kg	**> 100 kg**
PASI 75 Response	Hinweis	+	=
Zeit bis zur PASI 75 Response	Beleg	+	=
Zeit bis zur PASI 90 Response	Hinweis	+	=
vorherige Therapie mit Biologika			
		ja	**nein**
PASI-Score	Hinweis	+	(+)
PASI 90 Response	Hinweis	=	+
Zeit bis zur PASI 90 Response	Hinweis	=	+
IGA mod 2011 Score - Patienten mit Verbesserung	Hinweis	(+)	=
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse – Infektionen und Infestationen	Hinweis	=	=
EQ-5D Item 3 (Alltägliche Tätigkeiten) – Patienten mit Verbesserung	Hinweis	(+)	=
EQ-5D Item 4 (Schmerzen, körperliche Beschwerden) – Patienten mit Verbesserung	Hinweis	=	=
EQ-5D Item 5 (Angst, Niedergeschlagenheit) – Patienten mit Verbesserung	Hinweis	=	=
EQ-5D Index	Hinweis	(+)	=
DLQI-Score	Beleg	+	=
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF)			
		ja	**nein**
DLQI-Score	Hinweis	+	=
DLQI 0 or 1 Response	Hinweis	=	=
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika			
		ja	**nein**
EQ-5D Index	Hinweis	=	=
Versagen/Unverträglichkeit von mindestens zwei Therapien mit Nicht-Biologika			
		ja	**nein**
Zeit bis zur PASI 75 Response	Hinweis	+	=
Zeit bis zur PASI 90 Response	Hinweis	+	(+)
Unerwünschte Ereignisse	Hinweis	=	=
EQ-5D Item 3 (Alltägliche Tätigkeiten) – Patienten mit Verbesserung	Hinweis	=	+

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen			
Region					
		1	**2**	**3**	**4**
PASI 100 Response	Hinweis	=	=	+	=
IGA mod 2011 Score – Patienten mit Verbesserung	Hinweis	=	=	=	=
IGA mod 0 oder 1 Response	Hinweis	=	=	+	=
1: Asien und Afrika, 2: Osteuropa, 3: Nordamerika und Australien, 4: Westeuropa					
Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasistherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist. Dargestellt sind die Ergebnisse (basierend auf dem OR bzw. RR (wenn OR nicht anzugeben ist)) von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der Hauptanalyse mindestens einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. + Secukinumab signifikant überlegen ($p < 0,05$) (+) Secukinumab tendenziell überlegen ($0,05 \leq p < 0,1$) = kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,1$) (–) Secukinumab tendenziell unterlegen ($0,05 \leq p < 0,1$) - Secukinumab signifikant unterlegen ($p < 0,05$)					

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigten trotz einiger Hinweise und Belege über die Subgruppen hinweg keine konsistenten Ergebnisse, die auf eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal schließen lassen könnten.

Im Vergleich zu Hauptanalyse weichen die Subgruppenanalysen der Sensitivitätsanalyse 1 bezüglich der Anzahl an Hinweisen oder Belegen von den Ergebnissen der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 2 teilweise ab. Allerdings werden auch in dieser Analyse keine konsistenten Effekte über alle Endpunkte hinweg beobachtet. Aufgrund der mangelnden Power kann es bei kleinen Populationsgrößen häufiger zu falsch negativen Ergebnissen kommen als bei größeren Populationsgrößen. Außerdem kann es aufgrund des multiplen Testproblems, das durch Subgruppenenanalysen innerhalb von Sensitivitätsanalysen verstärkt wird, häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Insgesamt sind die Unterschiede zwischen der Hauptanalyse und den Sensitivitätsanalysen im Wesentlichen auf diese Problematiken und nicht auf systematische Unterschiede zurückzuführen. Die Subgruppenanalysen der Sensitivitätsanalyse 2 zeigen im Vergleich zur Hauptanalyse weitgehend vergleichbare Ergebnisse.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-308: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CAIN457A2303 (NCT01358578)	Ja	Ja	abgeschlossen	52 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg 50 mg Etanercept Placebo
CAIN457A2303E1 (NCT01544595)	Nein	Ja	abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)	52 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg
CAIN457A2304 (NCT01412944)	Ja	Ja	abgeschlossen	60 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 150 mg nur bei Schub[a] Secukinumab 300 mg Secukinumab 300 mg nur bei Schub[a]
CAIN457A2304E1 (NCT01640951)	Nein	Ja	laufend	bis zu 2 Jahren	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg
CAIN457A2307 (NCT01412944)	Ja	Ja	abgeschlossen	48 Wochen	Secukinumab 150 mg s. c. Secukinumab 10 mg/kg i. v.
CAIN457A2308 (NCT01555125)	Ja	Ja	laufend	12 Wochen + erweiterte Behandlungsphase bis Woche 24 + erweiterte Behandlungsphase bis Woche 208	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2309 (NCT01636687)	Ja	Ja	laufend	24 Wochen + erweiterte Behandlungsphase bis Woche 208 + Nachbeobachtung bis Woche 216	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2312 (NCT01806597)	Nein	Ja	laufend	16 Wochen + 80 Wochen Nachbeobachtung	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2313 (NCT01807240)	Nein	Ja	laufend	16 Wochen + 80 Wochen Nachbeobachtung	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2314 (NCT01900782)	Nein	Ja	abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)	24 Wochen + 8 Wochen Nachbeobachtung	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Etanercept Placebo

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CAIN457A2317 (NCT02074982)	Nein	Ja	laufend	52 Wochen + 52 Wochen Extension	Secukinumab 300 mg Ustekinumab 45 mg oder 90 mg je nach Gewicht
CAIN457ADE02 (EudraCT: 2013-002266-40)	Nein	Ja	laufend	52 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457ADE03 (NCT02362789)	Nein	Ja	laufend	52 Wochen	Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457ADE06 (EudraCT: 2014-005258-20)	Nein	Ja	laufend	24 Wochen	Secukinumab 300 mg Fumaderm®
CAIN457AFR01	Nein	Ja	laufend	16 Wochen	Secukinumab 300 mg
CAIN457AGB01 (NCT01961609)	Nein	Ja	laufend	24 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg
CAIN457AIT01 (NCT02394561)	Nein	Ja	laufend	72 Wochen	Secukinumab 300 mg Secukinumab 300 mg
a: Aktive Behandlung wurde nur gegeben, wenn ein Krankheitsschub auftrat. Ansonsten wurde mit Placebo behandelt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-308 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 17.04.2015

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-308 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-309: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CAIN457A2102	andere Intervention (Secukinumab-Einmalgabe)
CAIN457A2103	andere Vergleichstherapie (Secukinumab i. v.)
CAIN457A2204	andere Intervention (Secukinumab-Einmalgabe)
CAIN457A2211	andere Intervention (Secukinumab 150 mg)
CAIN457A2211E1	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2212	andere Intervention (Secukinumab 1x 3 mg, 1x10 mg, 3x 10 mg)
CAIN457A2220	andere Intervention (Secukinumab 150 mg, 75 mg, 25 mg)
CAIN457A2221	abgebrochene Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2225	andere Vergleichstherapie (es gibt keine Vergleichstherapie)
CAIN457A2302E1	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2303E1	abgebrochene Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2304	andere Vergleichstherapie (Secukinumab nur bei Schub)
CAIN457A2304E1	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2307	andere Vergleichstherapie (Secukinumab i. v.)
CAIN457A2312	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2313	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2314	abgebrochene Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2317	andere Vergleichstherapie (Ustekinumab)
CAIN457ADE02	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457ADE03	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457ADE06	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457AFR01	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457AGB01	andere Vergleichstherapie (nur Dosisvergleich)
CAIN457AIT01	laufende Studie ohne Ergebnisse

4.3.2.1.1.2 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.

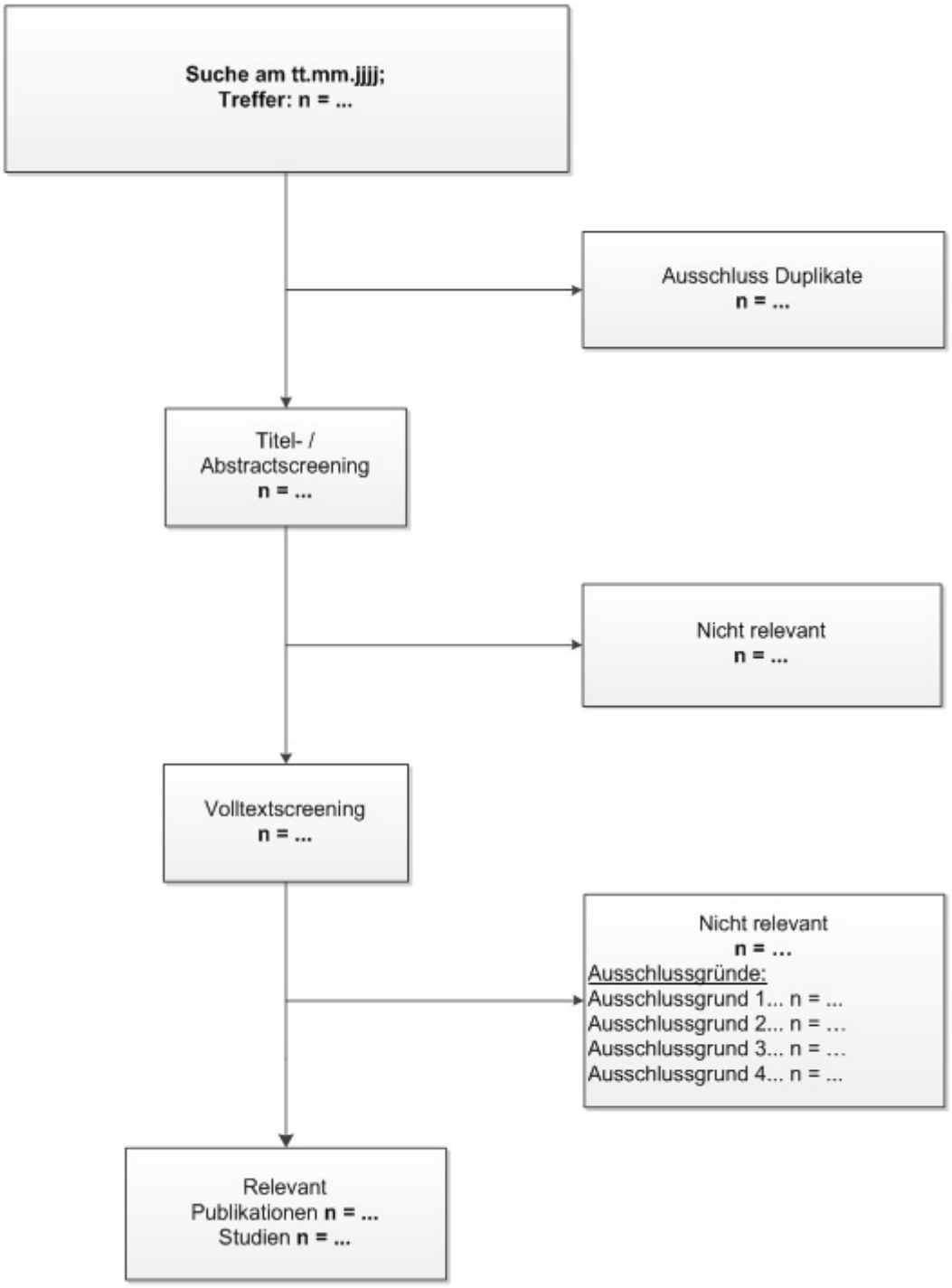


Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

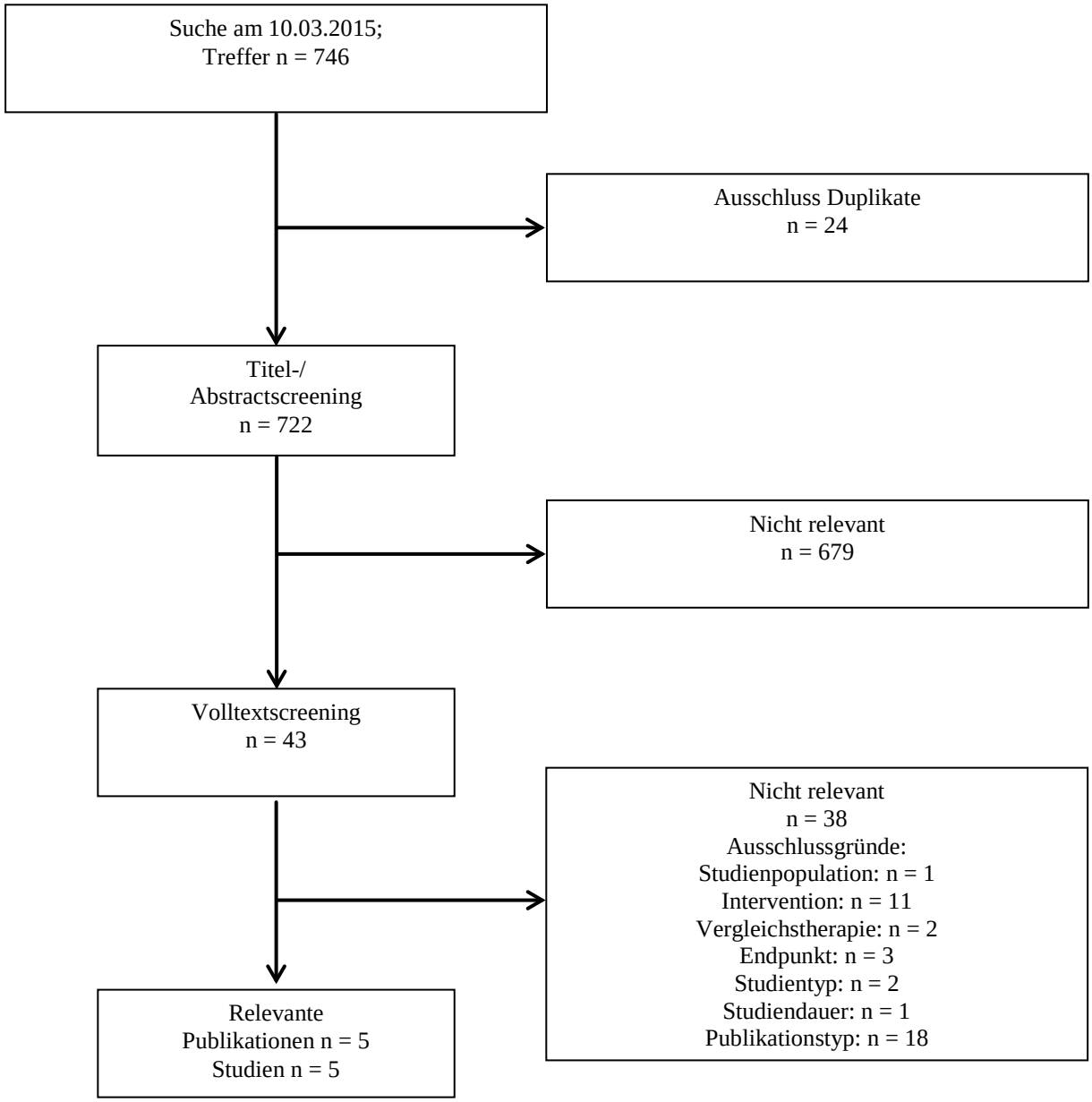


Abbildung 4-11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) 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 4-310: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
Subpopulation A				
CAIN457A2223 (NCT01537432)	clinicaltrials.gov NCT01537432 (55) ICTRP NCT01537432 (56)	ja	nein	abgeschlossen
CAIN457A2302 (NCT01365455) ERASURE	clinicaltrials.gov NCT01365455 (57) ICTRP EUCTR2010-023512-13-LV (58) EU CTR 2010-023512-13 (59)	ja	ja (45)	abgeschlossen

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
CAIN457A2303 (NCT01358578) FIXTURE	clinicaltrials.gov NCT01358578 (60) ICTRP EUCTR2010-022228-66-DE (61) PharmNet.Bund 2010-022228-66 (62) EU CTR 2010-022228-66 (63)	ja	ja (45)	abgeschlossen
CAIN457A2308 (NCT01555125) FEATURE	clinicaltrials.gov NCT01555125 (64) ICTRP NCT01555125 (65) PharmNet.Bund 2011-006057-28 (66) EU CTR 2011-006057-28 (67)	ja	ja (46)	laufend
CAIN457A2309 (NCT01636687) JUNCTURE	clinicaltrials.gov NCT01636687 (68) ICTRP NCT01636687 (69) PharmNet.Bund 2012-002609-22 (70) EU CTR 2012-002609-22 (71)	ja	ja (47)	laufend

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
M04-716 (NCT00235820) CHAMPION-Studie	clinicaltrials.gov NCT00235820 (72) ICTRP EUCTR2004-004602-25-DE (73) PharmNet.Bund 2004-004602-25 (74) EU CTR 2004-004602-25 (75)	nein	ja (10, 11)	abgeschlossen
Subpopulation B				
Die Darstellung der direkten Evidenz zum Nachweis des Zusatznutzens für die Subpopulation B erfolgt unter Abschnitt 4.3.1.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. (Es werden keine Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse in den jeweiligen Studienregistern gelistet.)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-310 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 10.03.2015

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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 4-311: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Subpopulation A						
CAIN457A2223 (NCT01537432)	ja	ja	nein	ja (9)	clinicaltrials.gov NCT01537432 (55) ICTRP NCT01537432 (56)	nein
CAIN457A2302 (NCT01365455) ERASURE	ja	ja	nein	ja (7)	clinicaltrials.gov NCT01365455 (57) ICTRP EUCTR2010-023512-13-LV (58) EU CTR 2010-023512-13 (59)	ja (45)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
CAIN457A2303 (NCT01358578) FIXTURE	ja	ja	nein	ja (5)	clinicaltrials.gov NCT01358578 (60) ICTRP EUCTR2010-022228-66-DE (61) PharmNet.Bund 2010-022228-66 (62) EU CTR 2010-022228-66 (63)	ja (45)
CAIN457A2308 (NCT01555125) FEATURE	ja	ja	nein	ja (6)	clinicaltrials.gov NCT01555125 (64) ICTRP NCT01555125 (65) PharmNet.Bund 2011-006057-28 (66) EU CTR 2011-006057-28 (67)	ja (46)
CAIN457A2309 (NCT01636687) JUNCTURE	ja	ja	nein	Ja (8)	clinicaltrials.gov NCT01636687 (68) ICTRP NCT01636687 (69) PharmNet.Bund 2012-002609-22 (70) EU CTR 2012-002609-22 (71)	ja (47)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
M04-716 (NCT00235820) CHAMPION-Studie	nein	nein	ja	nein	clinicaltrials.gov NCT00235820 (72) ICTRP EUCTR2004-004602-25-DE (73) PharmNet.Bund 2004-004602-25 (74) EU CTR 2004-004602-25 (75)	ja (10, 11)
Subpopulation B						
Die Darstellung der direkten Evidenz zum Nachweis des Zusatznutzens für die Subpopulation B erfolgt unter Abschnitt 4.3.1.						

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

Da für die Subpopulation A keine direkten Vergleichsstudien zur Beurteilung des therapeutischen Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien (patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zur Verfügung stehen, wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher angewandt (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Ergebnisse aus einer orientierenden Literaturrecherche ergaben, dass für Methotrexat als zweckmäßige Vergleichstherapie die bestmögliche Evidenz zur Durchführung eines indirekten Vergleichs vorliegt. Daher wird diese Vergleichstherapie gewählt. Für den indirekten Vergleich können die Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 für den Vergleich Secukinumab versus Placebo und die Studie M04-716 für den Vergleich Methotrexat versus Placebo eingeschlossen werden.

Die Darstellung der direkten Evidenz zum Nachweis des Zusatznutzens für die Subpopulation B erfolgt unter Abschnitt 4.3.1.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-312: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CAIN457A2223	RCT, doppelblind	Erwachsene, mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3)	Secukinumab 300 mg (n = 14) Placebo (n = 7)	Screening: 28 Tage Baselinephase: maximal 5 Tage vor der Randomisierung Induktionsphase (Behandlungsphase 1): 12 Wochen Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2): 40 Wochen Follow-up: 12 Wochen	Vereinigte Staaten von Amerika (10 Zentren) 01/2012 – laufend (Letzter Patient für Interimsanalyse 03/2013)	**Primär:** Anteil von Patienten, die Krankheits-umkehr zeigen (Woche 12) **Patientenrelevant, sekundär:** IGA mod 2011 PASI 50 Responder PASI 100 Responder PASI 75 Responder PASI 90 Responder PASI 100 Responder Todesfälle UE Studienabbrüche aufgrund von UE SUE Gesamtheit aufgetretener UE DLQI

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CAIN457A2302	RCT, doppelblind, doppel-dummy, parallel	Erwachsene, mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3)	Secukinumab 150 mg (n = 245) Secukinumab 300 mg (n = 245) Placebo (n = 248)	Screening: 1-4 Wochen Induktionsphase (Behandlungsphase 1): 12 Wochen Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2): 40 Wochen Follow-up: 8 Wochen	Weltweit in 12 Ländern: Argentinien (4 Zentren), Estland (4 Zentren), Island (1 Zentrum), Israel (3 Zentren), Japan (18 Zentren), Kanada (4 Zentren), Kolumbien (4 Zentren), Lettland (4 Zentren), Litauen (4 Zentren), Mexiko (4 Zentren), Taiwan (3 Zentren), Vereinigte Staaten von Amerika (32 Zentren) 06/2011 – 06/2013	**Primär:** PASI 75 Responder (Woche 12) IGA mod 2011 0 oder 1 Responder (Woche 12) **Patientenrelevant, sekundär:** PASI 90 Responder (Woche 12) Beibehaltung von PASI 75 Woche 12 bis 52 Beibehaltung von IGA mod 2011 Response 0/1 Woche 12 bis 52 Psoriasis-Tagebuch (Schmerz, Juckreiz, Schuppung) PASI 50 Responder PASI 100 Responder PASI 75 Responder PASI 90 Responder PASI 100 Responder IGA mod 2011 0/1 Response

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Todesfälle UE Studienabbrüche aufgrund von UE SUE Gesamtheit aufgetretener UE EQ-5D DLQI DLQI 0 oder 1 Responder Response zu vorheriger Biologika Therapie
CAIN457A2303	RCT, doppelblind, doppel-dummy, parallel	Erwachsene, mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3)	Secukinumab 150 mg (n = 327) Secukinumab 300 mg (n = 327) Etanercept (n = 326) Placebo (n = 326)	Screening: 1-4 Wochen Induktionsphase (Behandlungsphase 1): 12 Wochen Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2): 40 Wochen Follow-up: 8 Wochen	Weltweit in 26 Ländern: Ägypten (1 Zentrum), Argentinien (7 Zentren), Australien (4 Zentren), Belgien (6 Zentren), Brasilien (6 Zentren), Deutschland (42 Zentren),	**Primär:** PASI 75 Responder IGA mod 2011 0 oder 1 Responder **Patientenrelevant, sekundär:** PASI 90 Responder PASI 100 Responder PASI 75 (Woche 12) Responder PASI 90 (Woche 12)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
					Finnland (2 Zentren), Frankreich (8 Zentren), Großbritannien (9 Zentren), Guatemala (5 Zentren), Indien (13 Zentren), Island (1 Zentrum), Italien (8 Zentren), Kanada (15 Zentren), Kolumbien (6 Zentren), Korea (12 Zentren), Philippinen (2 Zentren), Polen (4 Zentren), Rumänien (5 Zentren), Russland (11 Zentren), Singapur (2 Zentren), Spanien (7 Zentren), Schweden (4 Zentren),	Responder PASI 100 (Woche 12) Responder Krankheitsschub Zeit bis Erreichen von PASI 75 Zeit bis Erreichen von PASI 90 IGA mod 2011 IGA mod 2011 0 oder 1 (Woche 12) Responder Todesfälle UE Studienabbrüche aufgrund von UE SUE Gesamtheit aufgetretener UE EQ-5D Utility Items EQ-5D VAS DLQI DLQI 0 oder 1 Responder Psoriasis-Tagebuch

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
					Türkei (5 Zentren), Ungarn (9 Zentren), Vereinigte Staaten von Amerika (37 Zentren) 06/2011 – 07/2013	(Schmerz, Juckreiz, Schuppung) PGIC
CAIN457A2308	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3)	Secukinumab 150 mg (n = 59) Secukinumab 300 mg (n = 59) Placebo (n = 59)	Screening: 1-4 Wochen Induktionsphase (Behandlungsphase 1): 12 Wochen Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2): 40 Wochen Extensionsphase (Verlängerte Behandlungsphase): bis zu 156 Wochen Follow-up: 8 Wochen	Weltweit in 5 Ländern: Deutschland (5 Zentren) Estland (2 Zentren) Frankreich (4 Zentren) Kanada (4 Zentren) Vereinigte Staaten von Amerika (17 Zentren) 05/2012 – 01/2013	**Primär:** PASI 75 Responder (Woche 12) IGA mod 2011 0 oder 1 Responder (Woche 12) **Patientenrelevant, sekundär:** Verwendbarkeit des Injektors PASI 50 Responder PASI 100 Responder PASI 75 Responder PASI 90 Responder PASI 100 Responder IGA mod 2011 0/1 Response PASI 90 Responder (Woche 12) Beibehaltung von

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						PASI 75 Woche 12 bis 52 Beibehaltung von IGA mod 2011 Response 0/1 Woche 12 bis 52 Todesfälle UE Studienabbrüche aufgrund von UE SUE Gesamtheit aufgetretener UE EQ-5D DLQI DLQI 0 oder 1 Responder
CAIN457A2309	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3)	Secukinumab 150 mg (n = 61) Secukinumab 300 mg (n = 60) Placebo (n = 61)	Screening: 1-4 Wochen Induktionsphase (Behandlungsphase 1): 12 Wochen Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2): 40 Wochen Extensionsphase	Weltweit in 5 Ländern: Deutschland (16 Zentren), Estland (2 Zentren), Frankreich (3 Zentren), Kanada (6 Zentren), Vereinigte Staaten	**Primär:** PASI 75 Responder (Woche 12) IGA mod 2011 0 oder 1 Responder (Woche 12) **Patientenrelevant, sekundär:** Verwendbarkeit des

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				(Verlängerte Behandlungsphase): bis zu 156 Wochen Follow-up: 8 Wochen	von Amerika (11 Zentren) 10/2012 – 04/2013	Injektors PASI 50 Responder PASI 100 Responder PASI 75 Responder PASI 90 Responder PASI 100 Responder IGA mod 2011 0/1 Response Todesfälle UE Studienabbrüche aufgrund von UE SUE Gesamtheit aufgetretener UE EQ-5D DLQI DLQI 0 oder 1 Responder Response zu vorheriger Biologika Therapie

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
M04-716	RCT, doppelblind, doppel-dummy, parallel	Erwachsene, mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10)	Adalinumab 80/40 mg (n = 107) Methotrexat 7,5 – 25 mg (n = 110) Placebo (n = 53)	Screening: 1 - 4 Wochen Behandlungsphase: 16 Wochen Follow-up: 70 Tage	Weltweit in 28 Zentren: Belgien (3 Zentren) Deutschland (5 Zentren) Frankreich (4 Zentren) Kanada (5 Zentren) Niederlande (2 Zentren) Österreich (3 Zentren) Polen (2 Zentren) Schweiz (1 Zentrum) Spanien (3 Zentren) 07/2005 – 05/2006	**Primär:** PASI 75 Responder **Patientenrelevant, sekundär:** PASI 90 Responder PASI 100 Responder PASI 50 Responder PGA 0/1 Todesfälle UE Studienabbrüche aufgrund von UE SUE Gesamtheit aufgetretener UE DLQI EQ-5D VAS

Tabelle 4-313: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Interventionen[a]		
CAIN457A2223	**Secukinumab 300 mg**		**Placebo**
	Induktionsphase (Behandlungsphase 1): Initialdosis: Secukinumab 300 mg s. c. in Woche 0, 1, 2 und 3 ab Woche 4: alle 4 Wochen Secukinumab 300 mg s. c. bis Woche 12		Induktionsphase (Behandlungsphase 1): Initialdosis: Placebo s. c. in Woche 0, 1, 2 und 3 ab Woche 4: alle 4 Wochen Placebo s. c. bis Woche 12
	Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2): Placebo s. c. in Woche 13, 14 und 15 ab Woche 12 alle 4 Wochen Secukinumab 300 mg s. c.		Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2): Secukinumab 300 mg s. c. in Woche 12, 13, 14 und 15 ab Woche 16 alle 4 Wochen Secukinumab 300 mg s. c.
	Die Behandlungsphase 1 fand im Studienabschnitt von der Randomisierung bis Woche 12 statt, die Behandlungsphase 2 im restlichen Studienverlauf bis Woche 52.		
CAIN457A2302	**Secukinumab 300 mg**	**Secukinumab 150 mg**	**Placebo**
	Induktionsphase (Behandlungsphase 1): Initialdosis: Secukinumab 300 mg s. c. in Woche 0, 1, 2 und 3 ab Woche 4: alle 4 Wochen Secukinumab 300 mg s. c.	Induktionsphase (Behandlungsphase 1): Initialdosis: Secukinumab 150 mg s. c. in Woche 0, 1, 2 und 3 ab Woche 4: alle 4 Wochen Secukinumab 150 mg s. c.	Induktionsphase (Behandlungsphase 1): Initialdosis: Placebo s. c. in Woche 0, 1, 2 und 3 ab Woche 4: alle 4 Wochen Placebo s. c.
	Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2): Placebo s. c. in Woche 13, 14, und 15 Ab Woche 12: alle 4 Wochen Secukinumab 300 mg s. c.	Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2): Placebo s. c. in Woche 13, 14, und 15 Ab Woche 12: alle 4 Wochen Secukinumab 150 mg s. c.	Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2): Unterteilung in PASI 75 Responder/Nicht-Responder
			PASI 75 Responder erhalten weiterhin Placebo:
			Placebo s. c. in Woche 13, 14, und 15 Ab Woche 12: alle 4 Wochen Placebo

<table>
<tr><th>Studie</th><th colspan="3">Interventionen[a]</th></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td>PASI 75 Nicht-Responder werden re-randomisiert:</td></tr>
<tr><td>Secukinumab 300 mg s. c. in Woche 12, 13, 14 und 15
ab Woche 16 alle 4 Wochen Secukinumab 300 mg s. c.</td><td>Secukinumab 150 mg s. c. in Woche 12, 13, 14 und 15
ab Woche 16: alle 4 Wochen Secukinumab 150 mg s. c.</td></tr>
<tr><td colspan="4">Die Behandlungsphase 1 fand im Studienabschnitt von der Randomisierung bis Woche 12 statt, die Behandlungsphase 2 im restlichen Studienverlauf bis Woche 52.
Secukinumab wurde nach unterschiedlichen Dosierungsschemata verabreicht, daher wurde zur Aufrechterhaltung der Verblindung die Dosierungsfrequenz und Menge identisch und nicht unterscheidbar zum Placebo-Arm eingesetzt.
Zwischen Woche 52 und 60 wurde ein Behandlungs-freier follow-up Besuch eingeplant für Patienten, die frühzeitig abgebrochen haben oder nicht in die Extensions-Phase eintraten.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">CAIN457A2303</td><td colspan="2">Secukinumab 300 mg</td><td>Placebo</td></tr>
<tr><td colspan="2">Induktionsphase (Behandlungsphase 1):
Initialdosis:
Secukinumab 300 mg s. c. in Woche 0, 1, 2 und 3
ab Woche 4: alle 4 Wochen Secukinumab 300 mg s. c.
Placebo s. c. zweimal pro Woche bis Woche 12[b]</td><td>Induktionsphase (Behandlungsphase 1):
Initialdosis:
Placebo s. c. in Woche 0, 1, 2 und 3
ab Woche 4: alle 4 Wochen Placebo s. c.
Placebo s. c. zweimal pro Woche bis Woche 12[b]</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">Erhaltungsphase
(Behandlungsphase 2):
Placebo s. c. in Woche 13, 14, und 15
Ab Woche 12: alle 4 Wochen Secukinumab 300 mg s. c. bis Woche 48
Placebo s. c. einmal pro Woche bis Woche 51*</td><td>Erhaltungsphase
(Behandlungsphase 2):
Unterteilung in PASI 75 Responder/Nicht-Responder</td></tr>
<tr><td>PASI 75 Responder:</td></tr>
<tr><td>Placebo s. c. in Woche 12, 13, 14, und 15
Ab Woche 16
alle 4 Wochen Placebo s. c. bis Woche 48
Placebo s. c. einmal pro Woche bis Woche 51[b]</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Studie</th><th colspan="2">Interventionen[a]</th></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td rowspan="2"></td><td>PASI 75 Nicht-Responder werden re-randomisiert</td></tr>
<tr><td>Secukinumab 300 mg s. c. in Woche 12, 13, 14, und 15
Ab Woche 16: alle 4 Wochen Secukinumab 300 mg s. c. bis Woche 48
Placebo s. c. einmal pro Woche bis Woche 51[b]</td><td>Secukinumab 150 mg s. c. in Woche 12, 13, 14, und 15
Ab Woche 16: alle 4 Wochen Secukinumab 150 mg s. c. bis Woche 48
Placebo s. c. einmal pro Woche bis Woche 51[b]</td></tr>
<tr><td colspan="2">Die Behandlungsphase 1 fand im Studienabschnitt von der Randomisierung bis Woche 12 statt, die Behandlungsphase 2 im restlichen Studienverlauf bis Woche 52.
Secukinumab wurde nach unterschiedlichen Dosierungsschemata verabreicht, daher wurde zur Aufrechterhaltung der Verblindung die Dosierungsfrequenz und Menge identisch und nicht unterscheidbar zum Placebo-Arm eingesetzt.
[b]In dieser Studie gab es zudem einen hier nicht dargestellten Etanercept-Arm. Zur Umsetzung der Verblindung dieses Studienarms war es erforderlich zweimal wöchentliche bis wöchentliche Placebo Injektionen zu verabreichen.
Zwischen Woche 52 und 60 wurde ein Behandlungs-freier follow-up Besuch eingeplant für Patienten, die frühzeitig abgebrochen haben oder nicht in die Extensions-Phase eintraten.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">CAIN457A2308
CAIN457A2309</td><td>Secukinumab 300 mg</td><td>Placebo</td></tr>
<tr><td>Induktionsphase (Behandlungsphase 1):
Initialdosis:
Secukinumab 300 mg s. c. in Woche 0, 1, 2 und 3
ab Woche 4: alle 4 Wochen Secukinumab 300 mg s. c.</td><td>Induktionsphase (Behandlungsphase 1):
Initialdosis:
Placebo s. c. in Woche 0, 1, 2 und 3
ab Woche 4: alle 4 Wochen Placebo s. c.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Erhaltungsphase
(Behandlungsphase 2):
Placebo s. c. in Woche 13, 14, und 15
Ab Woche 12: alle 4 Wochen Secukinumab 300 mg s. c.</td><td>Erhaltungsphase
(Behandlungsphase 2):
Unterteilung in Responder/Nicht-Responder</td></tr>
<tr><td>PASI 75 Responder erhalten weiterhin Placebo:</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Studie</th><th colspan="3">Interventionen[a]</th></tr>
<tr><td rowspan="4"></td><td rowspan="4"></td><td colspan="2">Placebo s. c. in Woche 12, 13, 14, und 15
Ab Woche 16: alle 4 Wochen Placebo</td></tr>
<tr><td colspan="2">PASI 75 Nicht-Responder werden re-randomisiert:</td></tr>
<tr><td>Secukinumab 300 mg s. c. in Woche 12, 13, 14 und 15
ab Woche 16: alle 4 Wochen Secukinumab 300 mg s. c.</td><td>Secukinumab 150 mg s. c. in Woche 12, 13, 14 und 15
ab Woche 16: alle 4 Wochen Secukinumab 150 mg s. c.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Die Behandlungsphase 1 fand im Studienabschnitt von der Randomisierung bis Woche 12 statt, die Behandlungsphase 2 im restlichen Studienverlauf bis Woche 52.
Secukinumab wurde nach unterschiedlichen Dosierungsschemata verabreicht, daher wurde zur Aufrechterhaltung der Verblindung die Dosierungsfrequenz und Menge identisch und nicht unterscheidbar zum Placebo-Arm eingesetzt.
Zwischen Woche 52 und 60 wurde ein Behandlungs-freier follow-up Besuch eingeplant für Patienten, die frühzeitig abgebrochen haben oder nicht in die Extensions-Phase eintraten.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">M04-716</td><td>Methotrexat
7,5 – 25 mg</td><td colspan="2">Placebo</td></tr>
<tr><td>Placebo s. c. in Woche 0
Placebo s. c. jede Woche bis Woche 15[c]
Methotrexat oral jede Woche
7,5 mg pro Woche in Woche 0 und 1
10 mg pro Woche in Woche 2 und 3
15 mg pro Woche in Woche 4 bis 7
In Woche 8 wurde nach PASI 50 Response geprüft
Responder erhielten 15 mg pro Woche bis Woche 15
Nicht-Responder erhielten 20 mg pro Woche bis Woche 11
In Woche 12 wurde erneut nach PASI 50 Response geprüft
Responder erhielten 20 mg pro Woche bis Woche 15
Nicht-Responder erhielten 25 mg pro Woche bis Woche 15
Die Dosierung von Methotrexat wurde außerdem an die Alanin-Aminotransferase-, Aspartat-Aminotransferase-, Serum Kreatinin- und Blutzellzahl-Werte zwischen Woche 2 und 15 angepasst</td><td colspan="2">Placebo s. c. in Woche 0
Placebo s. c. jede Woche bis Woche 15*
Placebo oral jede Woche
die oralen Placebo-Gaben unterliefen auch einer Dosiserhöhung entsprechend der Methotrexat-Behandlung[c]</td></tr>
<tr><td colspan="3">[c]In dieser Studie gab es zudem einen hier nicht dargestellten Adalinumab-Arm. Zur Umsetzung der Verblindung dieses Studienarms war es erforderlich wöchentliche Placebo Injektionen zu verabreichen.</td></tr>
<tr><td colspan="4">[a] Für den indirekten Vergleich nicht relevante Interventionen werden nicht dargestellt.</td></tr>
</table>

Tabelle 4-314: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	N	Alter (Jahre) (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Gewicht (kg) (MW ± SD)	Krankheits-schwere[a] mittel-schwer/ schwer (%)	Zeit seit der ersten Diagnose (Jahre) (MW ± SD)
CAIN457A2223						
Secukinumab 300 mg	14	46,8 ± 13,2	28,6/71,4	107,0 ± 37,7	k. A.	k. A.
Placebo	7	44,9 ± 14,2	42,9/57,1	105,0 ± 23,4	k. A.	k. A.
CAIN457A2302						
Secukinumab 300 mg	245	44,9 ± 13,5	31/69	88,8 ± 24,0	32,7/67,3	17,4 ± 11,1
Placebo	248	45,4 ± 12,6	30,6/69,4	89,7 ± 25,0	30,2/69,4	17,3 ± 12,4
CAIN457A2303						
Secukinumab 300 mg	327	44,5 ± 13,2	27,8/72,2	83,0 ± 21,6	26,9/73,1	44,5 ± 13,2
Placebo	326	44,1 ± 12,6	27,3/72,7	82,0 ± 20,4	24,2/75,8	44,1 ± 12,6
CAIN457A2308						
Secukinumab 300 mg	59	45,1 ± 12,57	35,6/64,4	92,60 ± 25,942	22,0/78	45,1 ± 12,57
Placebo	59	46,5 ± 14,14	33,9/66,1	88,40 ± 21,549	25,4/74,6	46,5 ± 14,14
CAIN457A2309						
Secukinumab 300 mg	60	46,6 ± 14,23	23,3/76,7	90,96 ± 23,133	35,0/ 65,0	46,6 ± 14,23
Placebo	61	43,7 ± 12,74	37,7/62,3	90,23 ± 21,163	41,0/59,0	43,7 ± 12,74
M04-716						
Methotrexat 7,5 – 25 mg	110	41,6 ± 12,0	33,6/66,4	83,1 ± 17,5	52,7/41,8/5,5	41,6 ± 12,0
Placebo	53	40,7 ± 11,4	34/66	82,6 ± 19,9	37,7/58,5/3,8	40,7 ± 11,4

a: Die Krankheitsschwere wird in den verschiedenen Studien unterschiedlich definiert: In den Secukinumab-Studien: mittelschwer: ((PASI ≥ 10 oder BSA ≥ 10 %) und (PASI ≤ 20 und BSA ≤ 20 %)) und schwer (gesamten BSA > 20 % oder PASI > 20) in der M04-716 Studie wurde der Physician's Global Assessment zur Bestimmung der Krankheitsschwere herangezogen: mittelschwer/ mittelschwer bis schwer/sehr schwer

k. A. keine Angaben

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

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

CAIN457A2223

Bei der Studie CAIN457A2223 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase II Studie. Ziel der Studie war die Bestimmung des Anteils an Patienten, die nach sechs Dosen Secukinumab 300 mg im Vergleich zu Placebo in Woche 12 eine Krankheitsumkehr aufwiesen.

Die Studie bestand aus vier Phasen: einer 28-tägigen Screening-Phase, einer zwölfwöchigen Induktionsphase (Behandlungsphase 1), einer 40-wöchigen Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2) und einer achtwöchigen Follow-up-Phase.

In die Studie wurden männliche und weibliche Patienten von 18 bis maximal 75 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine Diagnose mindestens sechs Monate vor Randomisierung erhalten haben, eingeschlossen. Die Schweregrad-Einteilung erfolgte nach folgenden Kriterien:

- PASI-Score von mindestens 12
- IGA mod 2011-Score von mindestens 3 (auf einer Skala von 0 bis 4)
- Betroffene BSA von mindestens 10 % der gesamten Körperoberfläche

Haupteinschlusskriterien der Studie waren unzureichende Behandlungen mit topischen Therapien, Phototherapien, systemischen Therapien oder einer Kombination dieser.

Patienten wurden nach dem Screening im Verhältnis 2:1 in zwei Interventionsarme randomisiert (Secukinumab 300 mg oder Placebo). Die Patienten des Secukinumab-Arms erhielten subkutane Injektionen in Woche null, eins, zwei, drei und dann ab Woche vier alle vier Wochen bis Woche 52. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, erhielten der Secukinumab-Arm zudem Placebo-Injektionen in den Wochen 13, 14 und 15. Patienten des Placebo-Arms erhielten in Woche null, eins, zwei, drei und dann ab Woche vier alle vier Wochen bis Woche 12 subkutane Placebo-Injektionen. Ab Woche 12 erhielten die Patienten alle vier Wochen und zusätzlich in Woche 13, 14 und 15 300 mg Secukinumab subkutan verabreicht.

Die erhobenen Daten schlossen Mortalität (Anzahl Todesfälle), Morbidität (PASI, IGA mod 2011), Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) und Lebensqualität (DLQI) ein. Die Studiendauer betrug 52 Wochen.

Die Charakteristika der verschiedenen Studienarm-Populationen wiesen keine relevanten Unterschiede auf (Tabelle 4-314).

Die Studie wurde in 10 Zentren in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt. Studienpopulation und Zielpopulation sind im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Gewicht und Dauer der Erkrankung strukturgleich, wie aus dem Abgleich der Patientencharakteristika der Studie mit denen des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest, dem weltweit größten Psoriasis-Register, hervorgeht (38). Desweiteren wurden die empfohlenen Diagnose- und Behandlungsrichtlinien der deutschen Leitlinie berücksichtigt (14). Die gemäß Zulassung vorausgesetzten Vortherapien wurden in den Ein- und Ausschlusskriterien der für die Bewertung des Zusatznutzens definierten Analysepopulation berücksichtigt. Daher sind die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

CAIN457A2302

Bei der Studie CAIN457A2302 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase III Studie. Ziel der Studie war es die Überlegenheit von Secukinumab 300 mg im Vergleich zu Placebo im Bezug auf den Anteil der PASI 75 Responder und IGA mod 2011 Responder in Woche 12 zu zeigen.

Die Studie bestand aus vier Phasen: einer ein- bis vierwöchigen Screening-Phase, einer zwölfwöchigen Induktionsphase (Behandlungsphase 1), einer 40-wöchigen Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2) und einer achtwöchigen Follow-up-Phase.

In die Studie wurden männliche und weibliche Patienten ab 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine Diagnose mindestens sechs Monate vor Randomisierung erhalten haben, eingeschlossen. Die Schweregrad-Einteilung erfolgte nach folgenden Kriterien:

- PASI-Score von mindestens 12
- IGA mod 2011-Score von mindestens 3 (auf einer Skala von 0 bis 4)
- Betroffene BSA von mindestens 10 % der gesamten Körperoberfläche

Haupteinschlusskriterien der Studie war eine unzureichende Behandlung mit topischen Therapien, Phototherapie, systemischen Therapien oder einer Kombination dieser.

Patienten wurden nach dem Screening im Verhältnis 1:1:1 (stratifiziert nach geographischer Region und Körpergewicht (< 90 kg oder ≥ 90 kg)) zunächst in drei Interventionsarme randomisiert (Secukinumab 300 mg, Secukinumab 150 mg oder Placebo). Die Patienten erhielten als Induktionstherapie subkutane Injektionen entsprechend der Zuteilung des Studienarms 300 mg Secukinumab, 150 mg Secukinumab oder Placebo in Woche null, eins, zwei, drei, vier und acht. In Woche 12 startete die Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2): in beiden Secukinumab-Armen wurde die Injektionen alle vier Wochen bis Woche 48 fortgeführt. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, erhielten beide Secukinumab-Arme zudem Placebo-Injektionen in den Wochen 13, 14 und 15. Patienten des Placebo-Arms wurden bei Erreichen der Erhaltungsphase entsprechend ihrer PASI 75 Response eingeteilt: PASI 75 Responder erhielten weiterhin alle vier Wochen Placebo, während PASI 75 Nicht-Responder 1:1 in 300 mg Secukinumab oder 150 mg Secukinumab-Arme re-randomisiert wurden. Diese erhielten ihre subkutane Injektion in Woche 12, 13, 14 und 15 und dann alle vier Wochen bis Woche 48.

Die erhobenen Daten schlossen Mortalität (Anzahl Todesfälle), Morbidität (PASI, IGA mod 2011), Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) und Lebensqualität (EQ-5D, DLQI, Psoriasis-Tagebuch) ein. Die Studiendauer betrug mit einer zwölfwöchigen Induktionsphase, einer 40-wöchigen Erhaltungsphase und achtwöchigen Follow-up-Phase, 60 Wochen.

Die Charakteristika der verschiedenen Studienarm-Populationen wiesen keine relevanten Unterschiede auf (Tabelle 4-314).

Die Studie wurde in 88 Zentren in 12 Ländern durchgeführt. Studienpopulation und deutsche Zielpopulation sind im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Gewicht und Dauer der Erkrankung strukturgleich, wie aus dem Abgleich der Patientencharakteristika der Studie mit denen des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest, dem weltweit größten Psoriasis-Register, hervorgeht (38). Desweiteren wurden die empfohlenen Diagnose- und Behandlungsrichtlinien der deutschen Leitlinie berücksichtigt (14). Die gemäß Zulassung vorausgesetzten Vortherapien wurden in den Ein- und Ausschlusskriterien der für die Bewertung des Zusatznutzens definierten Analysepopulation berücksichtigt. Daher sind die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

CAIN457A2303

Bei der Studie CAIN457A2303 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, doppel-dummy placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie. Ziel der Studie war es die Überlegenheit von Secukinumab 300 mg im Vergleich zu Placebo im Bezug auf den Anteil der PASI 75-Responder und IGA mod 2011-Responder in Woche 12 zu zeigen.

Die Studie bestand aus vier Phasen: einer ein- bis vierwöchigen Screening-Phase, einer zwölfwöchigen Induktionsphase (Behandlungsphase 1), einer 40-wöchigen Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2) und einer achtwöchigen Follow-up-Phase.

In die Studie wurden männliche und weibliche Patienten ab 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine Diagnose mindestens sechs Monate vor Randomisierung erhalten haben, eingeschlossen. Die Schweregrad-Einteilung erfolgte nach folgenden Kriterien:

- PASI-Score von mindestens 12
- IGA mod 2011-Score von mindestens 3 (auf einer Skala von 0 bis 4)
- Betroffene BSA von mindestens 10 % der gesamten Körperoberfläche

Haupteinschlusskriterien der Studie war eine unzureichende Behandlung mit topischen Therapien, Phototherapie, systemischen Therapien oder einer Kombination dieser.

Patienten wurden nach dem Screening im Verhältnis 1:1:1:1 (stratifiziert nach geographischer Region und Körpergewicht (< 90 kg oder ≥ 90 kg)) zunächst in vier Interventionsarme randomisiert (Secukinumab 300 mg, Secukinumab 150 mg, Etanercept 50 mg oder Placebo). Die Patienten des Etanercept-Arms erhielten in der Induktionsphase (Behandlungsphase 1) zweimal die Woche 50 mg Etanercept subkutan bis Woche 12. Darauf begann die Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2) mit einer wöchentlichen subkutanen Etanercept-Injektion bis Woche 51. Parallel wurde das Placebo in Woche null, eins, zwei und drei und ab Woche vier alle vier Wochen bis Woche 48 injiziert mit zusätzlichen Placebo-Injektionen in Woche 13, 14 und 15, um die Verblindung zu den anderen Armen aufrechtzuerhalten. Die Dosierung unter Etanercept wurde gemäß Fachinformation, der Empfehlungen der deutschen Leitlinie und entsprechend der medizinischen Praxis verabreicht (14).

Patienten des Placebo-Arms wurden in Woche null, eins, zwei und drei und ab Woche vier alle vier Wochen bis Woche 12 (Induktionsphase bzw. Behandlungsphase 1) mit subkutanen Placebo-Injektionen behandelt und bei Eintritt in die Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2) entsprechend ihrer PASI 75 Response eingeteilt. PASI 75 Responder erhielten weiterhin alle vier Wochen bis Woche 48 (Erhaltungsphase bzw. Behandlungsphase 2) Placebo (mit zusätzlichen Injektionen in Woche 13, 14 und 15), während PASI 75 Nicht-Responder 1:1 in 300 mg oder 150 mg Secukinumab-Arme re-randomsiert wurden. Diese erhielten ihre subkutane Injektion in Woche 12, 13, 14 und 15 und dann alle vier Wochen bis Woche 48. Um die Verblindung zu Etanercept aufrechtzuerhalten, wurde in der Induktionsphase zwei Mal pro Woche und in der Erhaltungsphase einmal pro Woche das Placebo injiziert.

Beide Secukinumab-Arme erhielten durchgängig in Induktionsphase (Behandlungsphase 1) und Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2) ihre entsprechenden Injektionen in Woche null, eins, zwei und drei und ab Woche vier alle vier Wochen bis Woche 48. Um die Verblindung zur Re-Randomisierung und zum Etanercept-Arm zu gewährleisten, gab es zusätzliche Injektionen in Woche 13, 14 und 15 und zweimal wöchentlich in der Induktionsphase (Behandlungsphase 1) und einmal wöchentlich in der Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2).

Die erhobenen Daten schlossen Mortalität (Anzahl Todesfälle), Morbidität (PASI, IGA mod 2011), Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) und Lebensqualität (EQ-5D, DLQI, Psoriasis-Tagebuch) ein. Die Studiendauer betrug mit einer zwölfwöchigen Induktionsphase, einer 40-wöchigen Erhaltungsphase und achtwöchigen Follow-up-Phase, 60 Wochen.

Die Charakteristika der verschiedenen Studienarm-Populationen wiesen keine relevanten Unterschiede auf (Tabelle 4-314).

Die Studie wurde in 231 Zentren in 26 Ländern durchgeführt mit 42 Zentren in Deutschland. Studienpopulation und deutsche Zielpopulation sind im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Gewicht und Dauer der Erkrankung strukturgleich, wie aus dem Abgleich der Patientencharakteristika der Studie mit denen des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest, dem weltweit größten Psoriasis-Register, hervorgeht (38). Des Weiteren wurden die empfohlenen Diagnose- und Behandlungsrichtlinien der deutschen Leitlinie berücksichtigt (14). Die gemäß Zulassung vorausgesetzten Vortherapien wurden in den Ein- und Ausschlusskriterien der für die Bewertung des Zusatznutzens definierten Analysepopulation berücksichtigt. Daher sind die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

CAIN457A2308

Bei der Studie CAIN457A2308 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie. Ziel der Studie war es die Wirksamkeit von Secukinumab 300 mg im Vergleich zu Placebo im Bezug auf den Anteil der PASI 75-Responder und IGA mod 2011-Responder in Woche 12 zu zeigen.

Die Studie bestand aus fünf Phasen: einer ein- bis vierwöchigen Screening-Phase, einer zwölfwöchigen Induktionsphase (Behandlungsphase 1), einer 40-wöchigen Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2), einer Extensionsphase (verlängerte Behandlungphase) mit bis zu 156 zusätzlichen Wochen und einer achtwöchigen Follow-up-Phase.

In die Studie wurden männliche und weibliche Patienten ab 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine Diagnose mindestens sechs Monate vor Randomisierung erhalten haben, eingeschlossen. Die Schweregrad-Einteilung erfolgte nach folgenden Kriterien:

- PASI-Score von mindestens 12
- IGA mod 2011-Score von mindestens 3 (auf einer Skala von 0 bis 4)
- Betroffene BSA von mindestens 10 % der gesamten Körperoberfläche.

Haupteinschlusskriterium der Studie war eine unzureichende Behandlung mit topischen Therapien, Phototherapie, systemischen Therapien oder einer Kombination dieser.

Patienten wurden nach dem Screening im Verhältnis 1:1:1 (stratifiziert nach Körpergewicht (< 90 kg oder ≥ 90 kg)) zunächst in drei Interventionsarme randomisiert (Secukinumab 300 mg, Secukinumab 150 mg oder Placebo). Die Patienten erhielten in der Induktionsphase (Behandlungsphase 1) als Induktionstherapie subkutane Injektionen entsprechend ihrer Zuteilung zum Studienarm (300 mg, 150 mg Secukinumab oder Placebo) in Woche null, eins, zwei, drei, vier und acht. Ab Woche 12 startete die Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2) in beiden Secukinumab-Armen: die Injektionsmenge wurde mit Injektionen alle vier Wochen bis Woche 48 fortgeführt. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, erhielten beide Secukinumab-Arme Placebo-Injektionen in den Wochen 13, 14 und 15. Patienten des Placebo-Arms wurden entsprechend ihrer PASI 75 Response eingeteilt: PASI 75 Responder erhielten weiterhin alle vier Wochen Placebo, während PASI 75 Nicht-Responder 1:1 in 300 mg oder 150 mg Secukinumab-Arme re-randomsiert wurden. Diese erhielten ihre subkutane Injektion in Woche 12, 13, 14 und 15 und dann alle vier Wochen bis Woche 48.

Die erhobenen Daten schlossen Mortalität (Anzahl Todesfälle), Morbidität (PASI, IGA mod 2011), Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, Gesamtheit aufgetrener unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) und Lebensqualität (EQ-5D, DLQI, Psoriasis-Tagebuch) ein.

Die Charakteristika der verschiedenen Studienarm-Populationen wiesen keine relevanten Unterschiede auf (Tabelle 4-314).

Die Studie wurde in 32 Zentren in fünf Ländern durchgeführt mit fünf Zentren in Deutschland. Studienpopulation und deutsche Zielpopulation sind im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Gewicht und Dauer der Erkrankung strukturgleich, wie aus dem Abgleich der Patientencharakteristika der Studie mit denen des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest, dem weltweit größten Psoriasis-Register, hervorgeht (38). Des Weiteren wurden die empfohlenen Diagnose- und Behandlungsrichtlinien der deutschen Leitlinie berücksichtigt (14). Die gemäß Zulassung vorausgesetzten Vortherapien wurden in den Ein- und Ausschlusskriterien der für die Bewertung des Zusatznutzens definierten Analysepopulation berücksichtigt. Daher sind die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

CAIN457A2309

Bei der Studie CAIN457A2309 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie. Ziel der Studie war es die Wirksamkeit von Secukinumab 300 mg im Vergleich zu Placebo im Bezug auf den Anteil der PASI 75-Responder und IGA mod 2011-Responder in Woche 12 zu zeigen.

Die Studie bestand aus fünf Phasen: einer ein- bis vierwöchigen Screening-Phase, einer zwölfwöchigen Induktionsphase (Behandlungsphase 1), einer 40-wöchigen Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2), einer Extensionsphase (verlängerte Behandlungphase) mit bis zu 156 zusätzlichen Wochen und einer achtwöchigen Follow-up-Phase.

In die Studie wurden männliche und weibliche Patienten ab 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine Diagnose mindestens sechs Monate vor Randomisierung erhalten haben, eingeschlossen. Die Schweregrad-Einteilung erfolgte nach folgenden Kriterien:

- PASI-Score von mindestens 12
- IGA mod 2011-Score von mindestens 3 (auf einer Skala von 0 bis 4)
- Betroffene BSA von mindestens 10 % der gesamten Körperoberfläche.

Haupteinschlusskriterium der Studie war eine unzureichende Behandlung mit topischen Therapien, Phototherapie, systemischen Therapien oder einer Kombination dieser.

Patienten wurden nach dem Screening im Verhältnis 1:1:1 (stratifiziert nach Körpergewicht (< 90 kg oder ≥ 90 kg)) zunächst in drei Interventionsarme randomisiert (Secukinumab 300 mg, Secukinumab 150 mg oder Placebo). Die Patienten erhielten in der Induktionsphase (Behandlungsphase 1) als Induktionstherapie subkutane Injektionen entsprechend ihrer Zuteilung zum Studienarm (300 mg, 150 mg Secukinumab oder Placebo) in Woche null, eins, zwei, drei, vier und acht. Ab Woche 12 startete die Erhaltungsphase (Behandlungsphase 2): in beiden Secukinumab-Armen wurde die Injektionsmenge alle vier Wochen bis Woche 48 fortgeführt. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, erhielten beide Secukinumab-Arme Placebo-Injektionen in den Wochen 13, 14 und 15. Patienten des Placebo-Arms wurden entsprechend ihrer PASI 75 Response eingeteilt: PASI 75 Responder erhielten weiterhin alle vier Wochen Placebo, während PASI 75 Nicht-Responder 1:1 in 300 mg oder 150 mg Secukinumab-Arme re-randomisiert wurden. Diese erhielten ihre subkutane Injektion in Woche 12, 13, 14 und 15 und dann alle vier Wochen bis Woche 48.

Die erhobenen Daten schlossen Mortalität (Anzahl Todesfälle), Morbidität (PASI, IGA mod 2011), Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, Gesamtheit aufgetretener unerwünschte Ereignisse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) und Lebensqualität (EQ-5D, DLQI, Psoriasis-Tagebuch) ein.

Die Charakteristika der verschiedenen Studienarm-Populationen wiesen keine relevanten Unterschiede auf (Tabelle 4-314).

Die Studie wurde in 38 Zentren in fünf Ländern durchgeführt mit 16 Zentren in Deutschland. Studienpopulation und Zielpopulation sind im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Gewicht und Dauer der Erkrankung strukturgleich, wie aus dem Abgleich der Patientencharakteristika der Studie mit denen des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest, dem weltweit größten Psoriasis-Register, hervorgeht (38). Des Weiteren wurden die empfohlenen Diagnose- und Behandlungsrichtlinien der deutschen Leitlinie berücksichtigt (14). Die gemäß Zulassung vorausgesetzten Vortherapien wurden in den Ein- und Ausschlusskriterien der für die Bewertung des Zusatznutzens definierten Analysepopulation berücksichtigt. Daher sind die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

M04-716

Bei der Studie M04-716 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, doppel-dummy, placebo-kontrollierte Phase III Studie. Ziel der Studie war es die Überlegenheit von Adalimumab im Vergleich zu Placebo und die Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Methotrexat in der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu zeigen.

Die Studie bestand aus drei Phasen: einer ein- bis vierwöchigen Screening-Phase, einer 16-wöchigen Behandlungsphase und einer 70-tägigen Follow-up-Phase.

In die Studie wurden männliche und weibliche Patienten ab 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine Plaque-Psoriasis seit mindestens zwölf Monaten zeigen und eine stetige Erkrankung seit mindestens zwei Monaten haben, eingeschlossen. Die Schweregrad-Einteilung erfolgte nach folgenden Kriterien:

- PASI-Score von mindestens 10
- Betroffene BSA von mindestens 10 % der gesamten Körperoberfläche

Haupteinschlusskriterien der Studie waren eine unzureichende Behandlung mit topischen Therapien und keine vorausgegangene Behandlung mit TNF-Antagonisten und Methotrexat.

Patienten wurden nach dem Screening im Verhältnis 2:2:1 zunächst in drei Interventionsarme randomisiert (Adalimumab, Methotrexat oder Placebo). Patienten im Adalimumab-Arm erhielten eine subkutane 80 mg Adalimumab-Injektion in Woche null und dann ab Woche eins 40 mg Adalimumab jede zweite Woche bis Woche 15. Zusätzlich wurde orales Placebo verabreicht, um die Verblindung zum Methotrexat-Arm aufrechtzuerhalten. Die Patienten des Methotrexat-Arms erhielten oral jede Woche eine Methotrexat Tablette mit regelmäßigen Dosiserhöhungen: 7,5 mg pro Woche in Woche null und eins, 10 mg pro Woche in Woche zwei und drei und 15 mg pro Woche in Woche vier bis sieben. In Woche acht und elf wurden Patienten gemäß Zuteilung zu den Studienarmen nach ihrer PASI 50 Response geprüft: Responder behielten ihre Dosis bei, während Nicht-Responder einer Dosiserhöhung auf 20 mg bzw. 25 mg Methotrexat bis Woche 15 unterzogen wurden. Zudem erhielten Patienten subkutane Injektionen, um die Verblindung zu Adalimumab aufrechtzuerhalten. Placebo-Patienten erhielten entsprechend der Zuteilung zu den Studienarmen orales und subkutan verabreichtes Placebo in Woche null bis 15.

Die erhobenen Daten schlossen Mortalität (Anzahl Todesfälle), Morbidität (PASI, PGA), Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, Gesamtheit aufgetretener unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) und Lebensqualität (EQ-5D, DLQI) ein.

Die Charakteristika der verschiedenen Studienarm-Populationen wiesen keine relevanten Unterschiede auf (Tabelle 4-314).

Die Studie wurde in 28 Zentren in neun Ländern durchgeführt; fünf der Zentren davon in Deutschland. Studienpopulation und Zielpopulation sind im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Gewicht und Dauer der Erkrankung strukturgleich, wie aus dem Abgleich der Patientencharakteristika der Studie mit denen des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest, dem weltweit größten Psoriasis-Register, hervorgeht (38). Des Weiteren wurden die empfohlenen Diagnose- und Behandlungsrichtlinien der deutschen Leitlinie berücksichtigt (14). Die gemäß Zulassung vorausgesetzten Vortherapien wurden in den Ein- und Ausschlusskriterien der für die Bewertung des Zusatznutzens definierten Analysepopulation berücksichtigt. Daher sind die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.2.2 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 4-315: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CAIN457A2223	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2302	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2303	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2308	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2309	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
M04-716	ja	ja	ja	ja	unklar	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde in den Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 als niedrig eingeschätzt, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung vorlag, es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab und die Studienbehandlung für Patient und Behandler vollständig verblindet durchgeführt wurde.

Das Verzerrungspotenzial der Studie M04-716 wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur Publikationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden konnten. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Vorhandensein sonstiger verzerrender Aspekte konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

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 4-316: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

	Mortalität[a]	**Morbidität**			**Sicherheit und Verträglichkeit**[d]				**Lebensqualität**		
Studie		PASI[b]	IGA mod[c] 2011	PGA[c]	UE	SUE	Studienabbrüche aufgrund von UE	Gesamtheit aufgetretener UE	EQ-5D[e]	DLQI[f]	Psoriasis-Tagebuch[g]
CAIN457A2223	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja
CAIN457A2302	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CAIN457A2303	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CAIN457A2308	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CAIN457A2309	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
M04-716	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein

a: Zum Endpunkt Mortalität (Anzahl der Todesfälle) konnte kein indirekter Vergleich berechnet werden, da in den Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2309 und M04-716 keine Todesfälle auftraten. In der Studie CAIN457A2303 kam es zu einem Todesfall während der Screening-Phase vor der ersten Studienmedikation und vor Zuteilung in die Behandlungsgruppen. In der Studie CAIN457A2308 kam es zu zwei Todesfällen. Diese traten allerdings nach dem hier relevanten Erhebungszeitpunkt (12 Wochen) auf und finden daher im indirekten Vergleich keine Berücksichtigung. Demzufolge wurde die Anzahl der Todesfälle auch nicht in der Meta-Analyse berechnet.

b: Zum Endpunkt PASI-Score gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716, die für die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat herangezogen wurde, lediglich Angaben für den Zeitpunkt 16 Wochen. Rohdaten dieser Studie standen nicht zur Verfügung. Da der PASI-Score in den Studien für Secukinumab und Placebo für den Zeitpunkt 12 Wochen aber nicht für den Zeitpunkt 16 Wochen erhoben wurde und eine Vergleichbarkeit der Daten somit nicht mehr gegeben ist, konnte in diesem Fall kein indirekter Vergleich berechnet werden. Demzufolge wurde der PASI-Score auch nicht in der Meta-Analyse berechnet.

c: Da die Operationalisierung der Endpunkte IGA mod 2011 und PGA nicht miteinander vergleichbar sind, wurden diese Endpunkt nicht im indirekten Vergleich berücksichtigt.

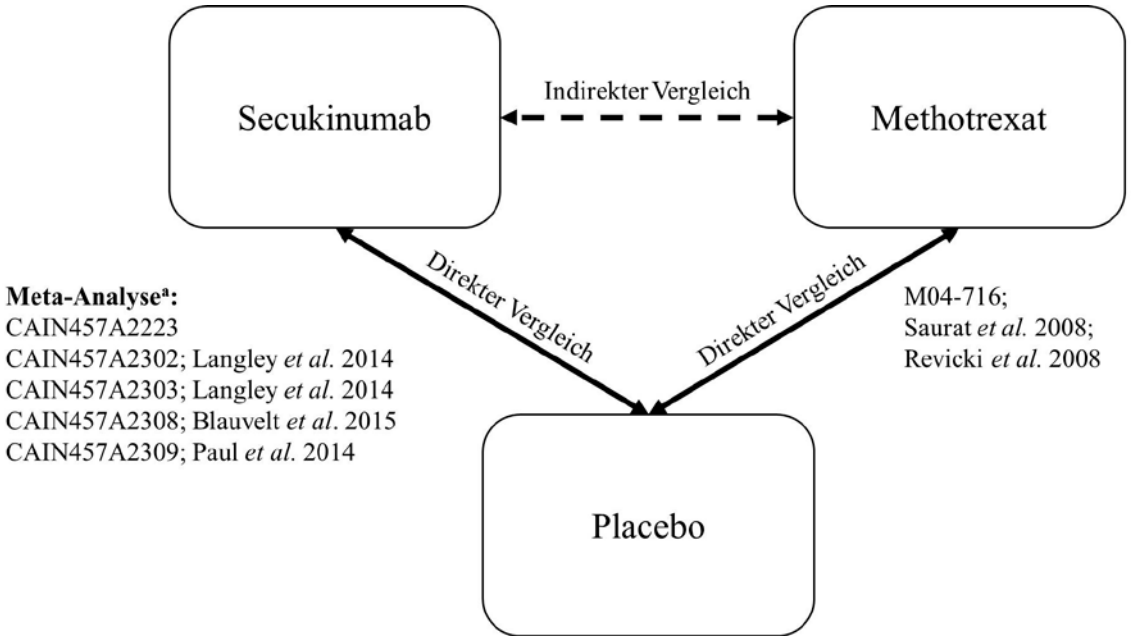
	Mortalität[a]	**Morbidität**			**Sicherheit und Verträglichkeit**[d]				**Lebensqualität**		
Studie		PASI[b]	IGA mod[c] 2011	PGA[c]	UE	SUE	Studienabbrüche aufgrund von UE	Gesamtheit aufgetretener UE	EQ-5D[e]	DLQI[f]	Psoriasis-Tagebuch[g]

d: Für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit standen in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Informationen für den Zeitpunkt 16 Wochen zur Verfügung. In den Secukinumab-Studien wurden Endpunkte zur Nutzendimension Sicherheit nach 12 Wochen erhoben. Dennoch wurde diesbezüglich eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Secukinumab-Studien, die in den indirekten Vergleich eingegangen ist, berechnet. Im *Clinical Overview* des CTD von Secukinumab (12) finden sich Hinweise, daß ein potentieller Unterschied zwischen 12 und 16 Wochen bezüglich der Nutzendimension Sicherheit nicht eklatant ist und daher ein Vergleich legitim ist. In den im *Clinical Overview* des CTD dargestellten Secukinumab-Studien unterschied sich die Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der gesamten Behandlungsphase von 52 Wochen nicht von der Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der Induktionsphase (12). Desweiteren waren in der Behandlungsphase von 52 Wochen nicht mehr SOCs involviert als in der Behandlungsphase von 12 Wochen. Dennoch ist dieser Vergleich eventuell zu Ungunsten von Methotrexat verzerrt, was bei der späterern Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

e: Zum Endpunkt EQ-5D gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 (Methotrexat versus Placebo) lediglich Angaben für die EQ-5D VAS. Rohdaten dieser Studie stehen nicht zur Verfügung. Die Einzelfragen konnten im indirekten Vergleich daher nicht berücksichtigt werden und wurden demzufolge auch nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen. Desweiteren wurde der Endpunkt EQ-5D nicht in der Studie CAIN457A2223 erhoben. In die Meta-Analyse gingen demnach nur die Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 ein.

f: Zum Endpunkt DLQI gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Angaben zur Änderung des DLQI. Rohdaten dieser Studie stehen nicht zur Verfügung. Responderanalysen konnten im indirekten Vergleich daher nicht berücksichtigt werden und wurden somit auch nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt.

g: Zum Endpunkt Psoriasis-Tagebuch gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 keine Angaben. Rohdaten dieser Studie stehen nicht zur Verfügung. Daher konnte dieser Endpunkt nicht im indirekten Vergleich berücksichtigt werden und wurde somit auch nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt.



[a] In der Studie CAIN457A2223 wurde der Endpunkt EQ-5D nicht erhoben. Die Studie konnte folglich für diesen Endpunkt nicht in der Meta-Analyse und dem indirekten Vergleich berücksichtigt werden.

Abbildung 4-12: Netzwerkstruktur für indirekte Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber Methotrexat über den Brückenkomparator Placebo – Woche 12 bzw. Woche 16

4.3.2.1.3.1 PASI – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1**.**

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

Tabelle 4-317: 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>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Tabelle 4-318: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - PASI

Anzahl Studien	**Studie**		**Intervention Secukinumab 300 mg**	**Brückenkomparator Placebo**	**zVT Methotrexat 7,5 – 25 mg**
5	**CAIN457A2223** **CAIN457A2302** **CAIN457A2303** **CAIN457A2308** **CAIN457A2309**	**Meta-Analyse**	●	●	
1	**M04-716**			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Die Netzwerkstruktur wird hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht erneut dargestellt, es wird auf die Abbildung in Abschnitt 4.3.2.1.3 verwiesen.

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

Tabelle 4-319: Operationalisierung von PASI

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td></td><td>PASI
Der PASI ist ein Index zur Ermittlung des Schweregrades von Psoriasis-Erkrankungen (23, 24). Die einzelnen PASI-Responseraten verdeutlichen die prozentuale Verbesserung (75 %, 90 % oder 100 %) der Psoriasis-Symptome. Eine PASI Response wird gemäß Leitlinie als Therapieziel angestrebt.
Rötung (Erythem), Dicke (Plaque-Erhebung, Induration) bzw. Schuppung (Desquamation) werden jeweils für die Körperregionen Kopf (einschließlich Nacken), Rumpf, Arme und Beine vom Prüfarzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet.
Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Dazu wird im ersten Schritt der Anteil der betroffenen Körperoberfläche in einen Score (Wert null bis sechs) übersetzt:
<table>
<tr><th>Betroffene Hautoberfläche in %</th><th>Wert</th></tr>
<tr><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>< 10</td><td>1</td></tr>
<tr><td>10-29</td><td>2</td></tr>
<tr><td>30-49</td><td>3</td></tr>
<tr><td>50-69</td><td>4</td></tr>
<tr><td>70-89</td><td>5</td></tr>
<tr><td>90-100</td><td>6</td></tr>
</table>
Die Punkte (0-4) aus der Symptombewertung (Rötung, Dicke, Schuppung) wird 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 Werte multipliziert. Die Summe der vier resultierenden Werte ergibt den gesamten PASI-Score.
Der PASI-Score kann Werte von 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) bis maximal 72 erreichen. Eine Verringerung des PASI-Scores entspricht somit einer Verbesserung der Erkrankung.
Die Erhebung des PASI erfolgte zu jeder geplanten Visite. In die folgenden Auswertungen gehen die Erhebungen zu Woche 0 (Randomisierung) und Woche 24 ein.</td></tr>
<tr><td>CAIN457A2223
CAIN457A2302
CAIN457A2303
CAIN457A2308
CAIN457A2309</td><td>Folgende Variablen wurden berichtet und konnten im indirekten Vergleich berücksichtigt werden:
• Anzahl PASI 50, 75, 90 und 100 Responder:
Anzahl Patienten mit einer Verbesserung der PASI-Scores um 50 %, 75 %, 90 % bzw. 100 % von Baseline zu Woche 12.</td></tr>
<tr><td>M04-716</td><td>Folgende Variablen wurden berichtet und konnten im indirekten Vergleich berücksichtigt werden:
• Anzahl PASI 50, 75, 90 und 100 Responder:
Anzahl Patienten mit einer Verbesserung der PASI-Scores um 50 %, 75 %, 90 % bzw. 100 % von Baseline zu Woche 12.</td></tr>
</table>

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 4-320: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAIN457A2223	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2308	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2309	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
M04-716	hoch	ja	ja	unklar	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302 , CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum PASI als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Prüfarzt) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht vorliegen.

Die Kriterien für die in den PASI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome waren im Prüfplan a priori definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (20).

In der Studie M04-716 wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum PASI als hoch bewertet, weil das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch war. Da es sich um eine Studie Dritter handelt, können zur Bewertung des Verzerrungspotenzials nur Publikationen herangezogen werden. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Vorhandensein sonstiger verzerrender Aspekte konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

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.

Zum Endpunkt PASI-Score gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716, die für die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat herangezogen wurde, lediglich Angaben für den Zeitpunkt 16 Wochen. Rohdaten dieser Studie stehen nicht zur Verfügung. Da der PASI-Score in den Studien für Secukinumab und Placebo für den Zeitpunkt 12 Wochen aber nicht für den Zeitpunkt 16 Wochen erhoben wurde und eine Vergleichbarkeit der Daten somit nicht mehr gegeben ist, kann in diesem Fall kein indirekter Vergleich berechnet werden. Demzufolge wird der PASI-Score auch nicht in der Meta-Analyse berechnet. Im Folgenden werden die PASI-Responderanalysen dargestellt.

PASI 50 Response

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt PASI 50 Response dargestellt.

Tabelle 4-321: Ergebnisse für PASI 50 Response aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsgruppe		Vergleich Secukinumab vs. Placebo		
	Secukinumab 300 mg	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
PASI 50 Response - Woche 12					
CAIN457A2223					
N	14	7			
Anzahl PASI 50 Responder (n/N' (%))	8/10 (80,0)	1/4 (25,0)	12,00 [0,77; 186,36]	3,20 [0,57; 17,97]	0,55 [0,06; 1,04]
CAIN457A2302					
N	245	247			
Anzahl PASI 50 Responder (n/N' (%))	222/245 (90,6)	22/246 (8,9)	98,28 [53,23; 181,46]	10,13 [6,79; 15,13]	0,82 [0,77; 0,87]
CAIN457A2303					
N	327	325			
Anzahl PASI 50 Responder (n/N' (%))	296/323 (91,6)	49/324 (15,1)	61,53 [37,41; 101,20]	6,06 [4,67; 7,86]	0,77 [0,72; 0,81]
CAIN457A2308					
N	59	59			
Anzahl PASI 50 Responder (n/N' (%))	51/58 (87,9)	3/59 (5,1)	136,00 [33,38; 554,11]	17,29 [5,72; 52,29]	0,83 [0,73; 0,93]

Studie	Behandlungsgruppe		Vergleich Secukinumab vs. Placebo		
	Secukinumab 300 mg	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
CAIN457A2309					
N	60	61			
Anzahl PASI 50 Responder (n/N' (%))	58/60 (96,7)	5/61 (8,2)	324,80 [60,51; 1743,49]	11,79 [5,09; 27,35]	0,88 [0,80; 0,97]
	Behandlungsgruppe		**Vergleich Methotrexat vs. Placebo**		
	Methotrexat 7,5 – 25 mg	**Placebo**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**
PASI 50 Response - Woche 12					
M04-716					
N	110	53			
Anzahl PASI 50 Responder (n (%))	60 (54,5)	14 (26,4)	3,34 [1,63; 6,85]	2,06 [1,28; 3,34]	0,28 [0,13; 0,43]

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302 , CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: CAIN457A2223: Studienbericht (9), Tabelle 14.2-3.2, CAIN457A2302 : Studienbericht (7), Tabelle 14.2-1.1, CAIN457A2303: Studienbericht (5), Tabelle 14.2-1.1, CAIN457A2308: Studienbericht (6), Tabelle 11-6; CAIN457A2309: Studienbericht (8) , Tabelle 11-7, M04-716 Publikationen (10, 11)

Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in den Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 ein statistisch signifikant höherer Anteil an PASI 50 Respondern beobachtet werden als unter Placebo. In der Studie CAIN457A2223 konnte aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz gezeigt werden, dennoch war der Anteil an PASI 50 Respondern unter Secukinumab deutlich höher als unter Placebo. Dies belegt die Effektivität von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere sowie eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Placebo (Tabelle 4-322). In der Studie M04-716 zeigte sich zu Woche 12, trotz der ungewöhnlich hohen Placeboresponse, ein signifikant höherer Anteil an PASI 50 Respondern unter Methotrexat im Vergleich zu Placebo.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

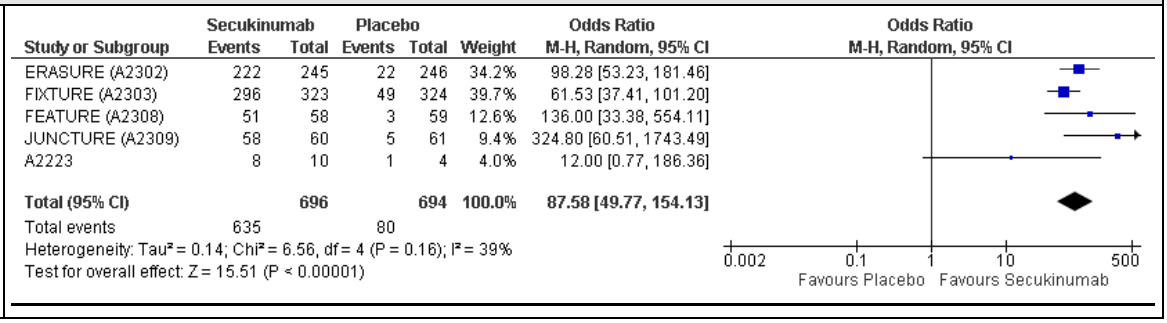
Homogenität der Ergebnisse

Für Secukinumab wurden fünf Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die PASI 50 Response wurden mittels Meta-Analyse als gemeinsame Effektmaße das OR, RR und RD berechnet.

Für Methotrexat lag nur eine Studie für die Nutzenbewertung vor. Eine Prüfung auf Homogenität ist daher nicht notwendig.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt PASI 50 Response dargestellt.

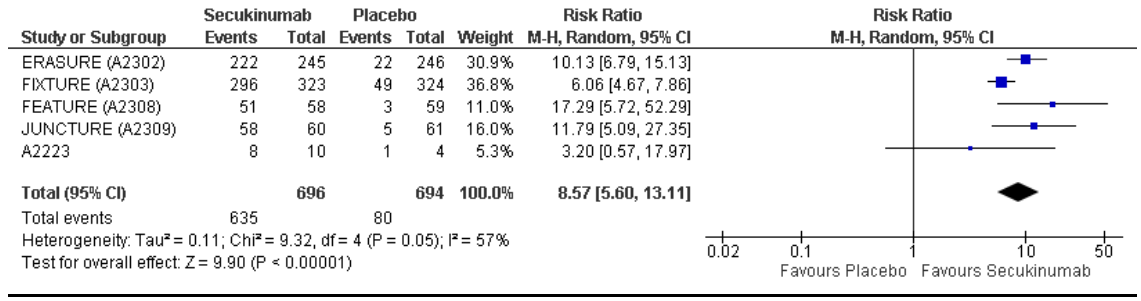
Tabelle 4-322: Ergebnisse der Meta-Analyse für PASI 50 Response aus RCT für indirekte Vergleiche

PASI 50 Response - Woche 12	
Meta-Analyse der Studien: CAIN457A2223, CAIN457A2302 , CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309	
OR	

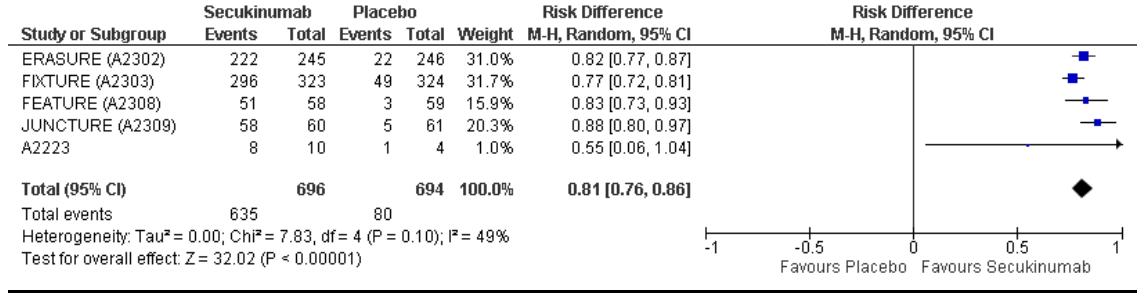
PASI 50 Response - Woche 12

Meta-Analyse der Studien: CAIN457A2223, CAIN457A2302 , CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309

RR



RD



CI... *Confidence Interval*
M-H random... *Mantel–Haenszel random model*
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Heterogenität: $0 < I^2 < 40$ %: unbedeutend; $30 < I^2 < 60$ %: mittelmäßig; $50 < I^2 < 90$ %: substanziell; $75 < I^2 < 100$ %: erheblich
Hinweis: $p<0,2$
Beleg: $p<0,05$

Quelle: Zusatzanalyse (76)

In der Auswertung des Anteils an PASI 50 Respondern findet sich ein Hinweis auf eine mittelmäßige Heterogenität der Studienergebnisse (RR: I^2=57 %; p = 0,05). Da die Effekte der Einzelstudien alle gleichgerichtet waren, ist eine Zusammenfassung der Ergebnisse in einem gemeinsamen Effektschätzer dennoch gerechtfertigt. Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in der Meta-Analyse der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 ein statistisch signifikant höherer Anteil an PASI 50 Respondern beobachtet werden als unter Placebo. Dies belegt die Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber Placebo (Tabelle 4-322). Die Einzelstudienergebnisse sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt PASI 50 Response sind konsistent.

Ergebnisse zu den Effekten

Im Folgenden sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für den Endpunkt PASI 50 Response dargestellt.

Tabelle 4-323: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für PASI 50 Response

	Vergleich		Indirekter Vergleich
	Meta-Analyse	**M04-716**	**Meta-Analyse vs. M04-716**
	Secukinumab vs. Placebo	**Methotrexat vs. Placebo**	**Secukinumab vs. Methotrexat**
PASI 50 Response - Woche 12			
OR [95 %-KI]	87,58 [49,77; 154,13]	3,34 [1,63; 6,85]	26,22 [10,52; 65,38]
RR [95 %-KI]	8,57 [5,60; 13,11]	2,06 [1,28; 3,34]	4,16 [2,19; 7,90]
RD [95 %-KI]	0,81 [0,76; 0,86]	0,28 [0,13; 0,43]	0,53 [0,37; 0,69]

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2302 , CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: Zusatzanalyse (76)

Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 gegen die Studie M04-716 konnte bezüglich des Anteils der PASI 50 Responder eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden (Tabelle 4-323). Eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere konnte demnach nicht nur gegenüber Placebo, sondern über indirekte Evidenz auch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat gezeigt werden.

Konsistenzprüfung

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Secukinumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnte ausschließlich ein indirekter Vergleich durchgeführt werden, wobei Placebo als Brückenkomparator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2 verwiesen.

PASI 75 Response

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt PASI 75 Response dargestellt.

Tabelle 4-324: Ergebnisse für PASI 75 Response aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsgruppe		Vergleich Secukinumab vs. Placebo		
	Secukinumab 300 mg	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
PASI 75 Response - Woche 12					
CAIN457A2223					
N	14	7			
Anzahl PASI 75 Responder (n/N' (%))	7/10 (70,0)	0/4 (0,0)	19,29 [0,80; 466,24]	6,82 [0,48; 97,51]	0,70 [0,32; 1,08]
CAIN457A2302					
N	245	247	200		
Anzahl PASI 75 Responder (n/N' (%))	200/245 (81,6)	11/246 (4,5)	94,95 [47,83; 188,48]	18,26 [10,22; 32,63]	0,77 [0,72; 0,83]
CAIN457A2303					
N	327	325			
Anzahl PASI 75 Responder (n/N' (%))	249/323 (77,1)	16/324 (4,9)	64,77 [36,79; 114,03]	15,61 [9,65; 25,26]	0,72 [0,67; 0,77]
CAIN457A2308					
N	59	59			
Anzahl PASI 75 Responder (n/N' (%))	44/58 (75,9)	0/59 (0,0)	365,21 [21,21; 6287,33]	90,51 [5,71; 1435,86]	0,76 [0,65; 0,87]
CAIN457A2309					
N	60	61			
Anzahl PASI 75 Responder (n/N' (%))	52/60 (86,7)	2/61 (3,3)	191,75 [38,96; 943,78]	26,43 [6,74; 103,67]	0,83 [0,74; 0,93]

	Behandlungsgruppe		Vergleich Methotrexat vs. Placebo		
	Methotrexat 7,5 – 25 mg	**Placebo**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**
PASI 75 Response - Woche 12					
M04-716					
N	110	53			
Anzahl PASI 75 Responder (n (%))	27 (24,5)	8 (15,1)	1,83 [0,77; 4,36]	1,63 [0,79; 3,33]	0,09 [-0,03; 0,22]

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: CAIN457A2223: Studienbericht (9), Tabelle 14.2-3.2, CAIN457A2302: Studienbericht (7), Tabelle 14.2-1.1, CAIN457A2303: Studienbericht (5), Tabelle 14.2-1.1, CAIN457A2308: Studienbericht (6), Tabelle 11-6; CAIN457A2309: Studienbericht (8) , Tabelle 11-7, M04-716 Publikation (10, 11)

Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in den Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309, ein statistisch signifikant höherer Anteil an PASI 75 Respondern beobachtet werden als unter Placebo. In der Studie CAIN457A2223 konnte aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz gezeigt werden, dennoch war der Anteil an PASI 75 Respondern unter Secukinumab deutlich höher als unter Placebo. Dies belegt die Effektivität von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere sowie eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Placebo (Tabelle 4-324). In der Studie M04-716 zeigte sich zu Woche 12, trotz der ungewöhnlich hohen Placebo-Response, ein höherer Anteil an PASI 75 Respondern unter Methotrexat im Vergleich zu Placebo. Eine statistische Signifikanz konnte nicht gezeigt werden.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

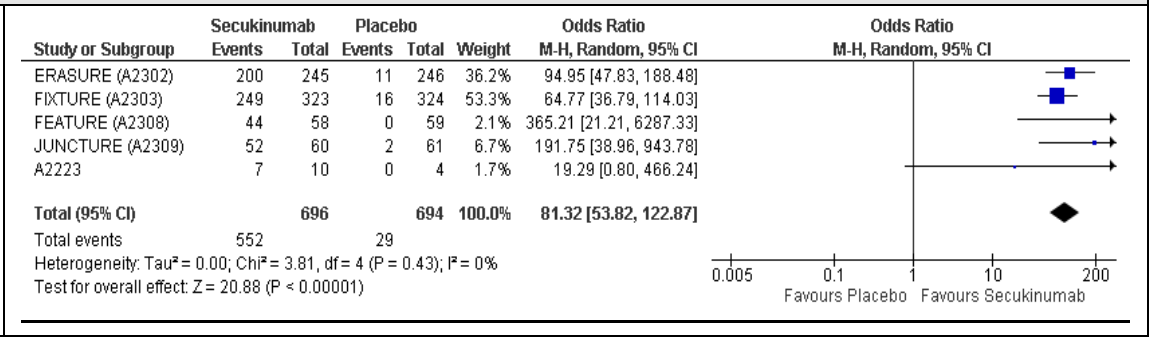
Homogenität der Ergebnisse

Für Secukinumab wurden fünf Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die PASI 75 Response wurden mittels Meta-Analyse als gemeinsame Effektmaße OR, RR und RD berechnet.

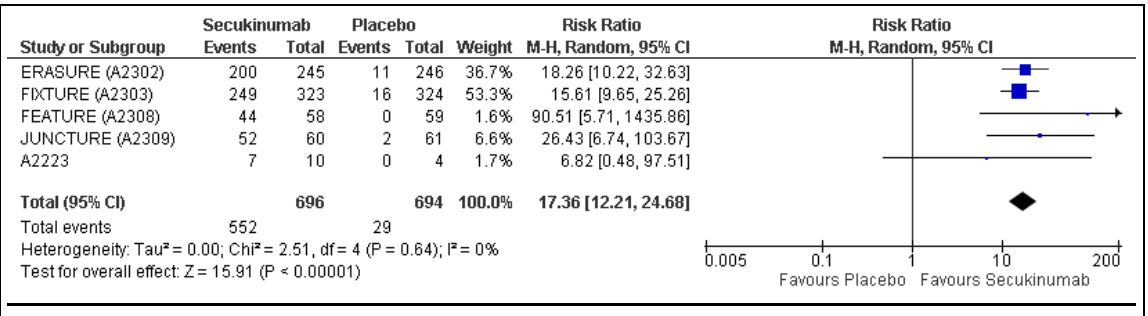
Für Methotrexat lag nur eine Studie für die Nutzenbewertung vor. Eine Prüfung auf Homogenität ist daher nicht notwendig.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt PASI 75 Response dargestellt.

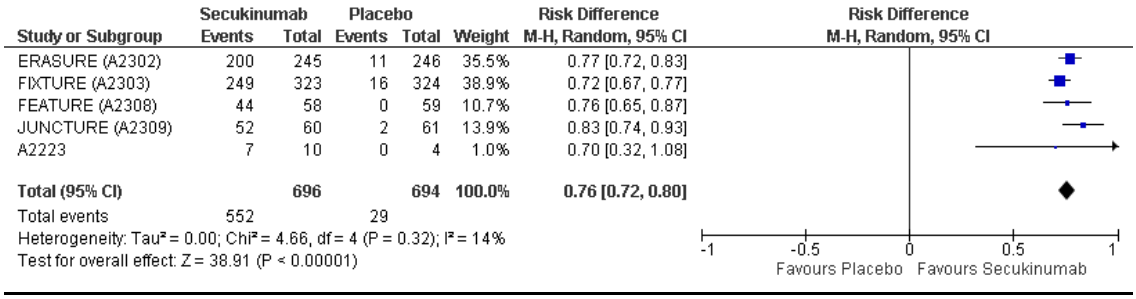
Tabelle 4-325: Ergebnisse der Meta-Analyse für PASI 75 Response aus RCT für indirekte Vergleiche

PASI 75 Response - Woche 12	
Meta-Analyse der Studien: CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309	
OR	

RR



RD



CI... *Confidence Interval*
M-H random... *Mantel–Haenszel random model*
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Heterogenität: $0 < I^2 < 40$ %: unbedeutend; $30 < I^2 < 60$ %: mittelmäßig; $50 < I^2 < 90$ %: substanziell; $75 < I^2 < 100$ %: erheblich
Hinweis: $p<0,2$
Beleg: $p<0,05$

Quelle: Zusatzanalyse (76)

In der Auswertung des Anteils an PASI 75 Respondern findet sich kein Hinweis auf Heterogenität der Studienergebnisse (RR: $I^2=0$ %; $p = 0,64$). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse in einem gemeinsamen Effektschätzer ist daher gerechtfertigt. Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in der Meta-Analyse der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 ein statistisch signifikant höherer Anteil an PASI 75 Respondern beobachtet werden als unter Placebo. Dies belegt die Überlegenheit von Secukinumab im Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber Placebo (Tabelle 4-325). Die Einzelstudienergebnisse sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt PASI 75 Response sind konsistent.

Ergebnisse zu den Effekten

Im Folgenden sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für den Endpunkt PASI 75 Response dargestellt.

Tabelle 4-326: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für PASI 75 Response

	Vergleich		Indirekter Vergleich
	Meta-Analyse	**M04-716**	**Meta-Analyse vs. M04-716**
	Secukinumab vs. Placebo	**Methotrexat vs. Placebo**	**Secukinumab vs. Methotrexat**
PASI 75 Response - Woche 12			
OR [95 %-KI]	81,32 [53,82; 122,87]	1,83 [0,77; 4,36]	44,44 [17,01; 116,07]
RR [95 %-KI]	17,36 [12,21; 24,68]	1,63 [0,79; 3,33]	10,65 [4,78; 23,72]
RD [95 %-KI]	0,76 [0,72; 0,80]	0,09 [-0,03; 0,22]	0,67 [0,54; 0,80]

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3) bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10) bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: Zusatzanalyse (76)

Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 gegen die Studie M04-716 konnte bezüglich des Anteils der PASI 75 Responder eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden (Tabelle 4-326). Eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere konnte demnach nicht nur gegenüber Placebo, sondern über indirekte Evidenz auch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat gezeigt werden.

Konsistenzprüfung

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Secukinumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnte ausschließlich ein indirekter Vergleich durchgeführt werden, wobei Placebo als Brückenkomparator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2 verwiesen.

PASI 90 Response

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt PASI 90 Response dargestellt.

Tabelle 4-327: Ergebnisse für PASI 90 Response aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsgruppe		Vergleich Secukinumab vs. Placebo		
	Secukinumab 300 mg	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
PASI 90 Response - Woche 12					
CAIN457A2223					
N	14	7			
Anzahl PASI 90 Responder (n/N' (%))	7/10 (70,0)	0/4 (0,0)	19,29 [0,80; 466,24]	6,82 [0,48; 97,51]	0,70 [0,32; 1,08]
CAIN457A2302					
N	245	247			
Anzahl PASI 90 Responder (n/N' (%))	145/245 (59,2)	3/246 (1,2)	117,45 [36,57; 377,18]	48,53 [15,69; 150,15]	0,58 [0,52; 0,64]
CAIN457A2303					
N	327	325			
Anzahl PASI 90 Responder (n/N' (%))	175/323 (54,2)	5/324 (1,5)	75,44 [30,36; 187,43]	35,11 [14,63; 84,26]	0,53 [0,47; 0,58]
CAIN457A2308					
N	59	59			
Anzahl PASI 90 Responder (n/N' (%))	35/58 (60,3)	0/59 (0,0)	179,77 [10,59; 3051,74]	72,20 [4,53; 1150,00]	0,60 [0,48; 0,73]
CAIN457A2309					
N	60	61			
Anzahl PASI 90 Responder (n/N' (%))	33/60 (55,0)	0/61 (0,0)	149,84 [8,86; 2534,94]	68,10 [4,27; 1086,71]	0,55 [0,42; 0,68]

	Studienarm		Vergleich Methotrexat vs. Placebo		
	Methotrexat 7,5 – 25 mg	**Placebo**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**
PASI 90 Response - Woche 12					
M04-716					
N	110	53			
Anzahl PASI 90 Responder (n (%))	10 (9,1)	4 (7,5)	1,23 [0,37; 4,1]	1,2 [0,4; 3,66]	0,02 [-0,07; 0,1]

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3) bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10) bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: CAIN457A2223: Studienbericht (9), Tabelle 14.2-3.2, CAIN457A2302: Studienbericht (7), Tabelle 14.2-1.1, CAIN457A2303: Studienbericht (5), Tabelle 14.2-1.1, CAIN457A2308: Studienbericht (6), Tabelle 11-6; CAIN457A2309: Studienbericht (8) , Tabelle 11-7, M04-716 Publikationen (10, 11)

Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in den Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309, ein statistisch signifikant höherer Anteil an PASI 90 Respondern beobachtet werden als unter Placebo. In der Studie CAIN457A2223 konnte auf Grund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz gezeigt werden, dennoch war der Anteil an PASI 90 Respondern unter Secukinumab deutlich höher als unter Placebo. Dies belegt die Effektivität von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere sowie eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Placebo (Tabelle 4-327). In der Studie M04-716 zeigte sich zu Woche 12 ein höherer Anteil an PASI 90 Respondern unter Methotrexat im Vergleich zu Placebo. Eine statistische Signifikanz konnte nicht gezeigt werden, was eventuell der wie schon bei den PASI 50 und PASI 75 Response angemerkten hohen Placeboresponse geschuldet ist.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

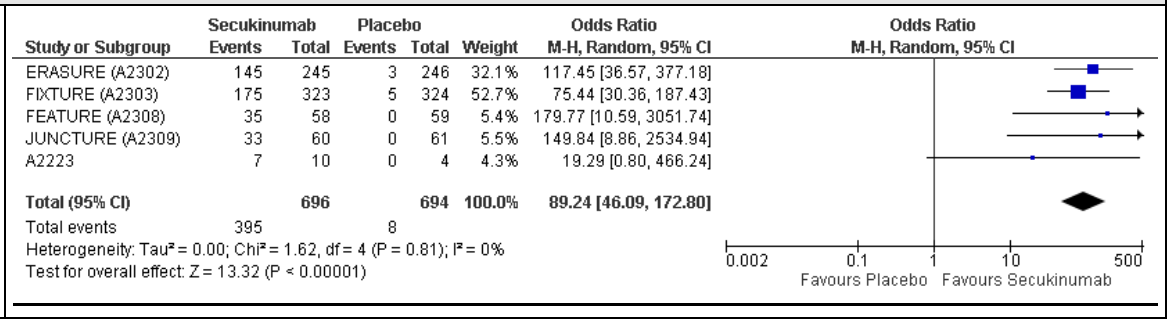
Homogenität der Ergebnisse

Für Secukinumab wurden fünf Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die PASI 90 Response wurden mittels Meta-Analyse als gemeinsame Effektmaße OR, RR und RD berechnet.

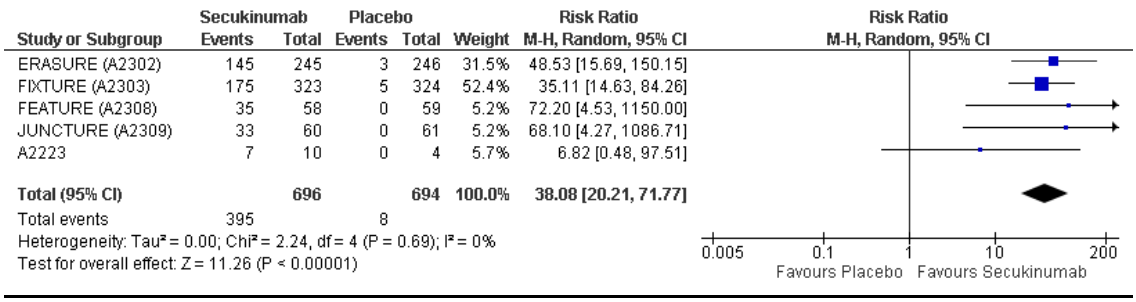
Für Methotrexat lag nur eine Studie für die Nutzenbewertung vor. Eine Prüfung auf Homogenität ist daher nicht notwendig.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt PASI 90 Response dargestellt.

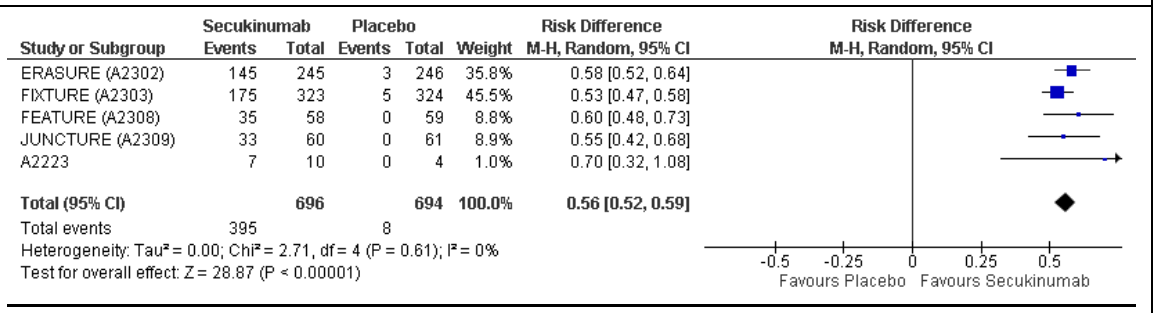
Tabelle 4-328: Ergebnisse der Meta-Analyse für PASI 90 Response aus RCT für indirekte Vergleiche

PASI 90 Response - Woche 12	
Meta-Analyse der Studien: CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309	
OR	

RR



RD



CI... *Confidence Interval*
M-H random... *Mantel–Haenszel random model*
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Heterogenität: $0 < I^2 < 40$ %: unbedeutend; $30 < I^2 < 60$ %: mittelmäßig; $50 < I^2 < 90$ %: substanziell; $75 < I^2 < 100$ %: erheblich
Hinweis: $p<0,2$
Beleg: $p<0,05$

Quelle: Zusatzanalyse (76)

In der Auswertung des Anteils an PASI 90 Respondern findet sich kein Hinweis auf Heterogenität der Studienergebnisse (RR: $I^2=0$ %; $p = 0,69$). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse in einem gemeinsamen Effektschätzer ist daher gerechtfertigt. Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in der Meta-Analyse der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 ein statistisch signifikant höherer Anteil an PASI 90 Respondern beobachtet werden als unter dem Placebo. Dies belegt die Überlegenheit von Secukinumab im Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber Placebo (Tabelle 4-328). Die Einzelstudienergebnisse sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt PASI 90 Response sind konsistent.

Ergebnisse zu den Effekten

Im Folgenden sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für den Endpunkt PASI 90 Response dargestellt.

Tabelle 4-329: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für PASI 90 Response

	Vergleich		Indirekter Vergleich
	Meta-Analyse	**M04-716**	**Meta-Analyse vs. M04-716**
	Secukinumab vs. Placebo	**Methotrexat vs. Placebo**	**Secukinumab vs. Methotrexat**
PASI 90 Response - Woche 12			
OR [95 %-KI]	89,24 [46,09; 172,80]	1,23 [0,37; 4,1]	72,55 [18,40; 286,15]
RR [95 %-KI]	38,08 [20,21; 71,77]	1,2 [0,4; 3,66]	31,73 [8,86; 113,61]
RD [95 %-KI]	0,56 [0,52; 0,59]	0,02 [-0,07; 0,1]	0,54 [0,50; 0,58]

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3) bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10) bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: Zusatzanalyse (76)

Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 gegen die Studie M04-716 konnte bezüglich des Anteils der PASI 90 Responder eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden (Tabelle 4-329). Eine Überlegenheit von Secukinumab im Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere konnte demnach nicht nur gegenüber Placebo, sondern über indirekte Evidenz, auch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat gezeigt werden.

Konsistenzprüfung

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Secukinumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ausschließlich ein indirekter Vergleich durchgeführt werden, wobei Placebo als Brückenkomparator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2 verwiesen.

PASI 100 Response

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt PASI 100 Response dargestellt.

Tabelle 4-330: Ergebnisse für PASI 100 Response aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsgruppe		Vergleich Secukinumab vs. Placebo		
	Secukinumab 300 mg	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
PASI 100 Response - Woche 12					
CAIN457A2223					
N	14	7			
Anzahl PASI 100 Responder (n/N' (%))	4/10 (40,0)	0/4 (0,0)	6,23 [0,26; 146,76]	4,09 [0,27; 62,34]	0,40 [0,01; 0,79]
CAIN457A2302					
N	245	247			
Anzahl PASI 100 Responder (n/N' (%))	70/245 (28,6)	2/246 (0,8)	48,80 [11,81; 201,67]	35,14 [8,71; 141,71]	0,28 [0,22; 0,34]
CAIN457A2303					
N	327	325			
Anzahl PASI 100 Responder (n/N' (%))	78/323 (24,1)	0/324 (0,0)	207,52 [12,80; 3363,69]	157,48 [9,81; 2529,27]	0,24 [0,19; 0,29]
CAIN457A2308					
N	59	59			
Anzahl PASI 100 Responder (n/N' (%))	25/58 (43,1)	0/59 (0,0)	90,58 [5,34; 1536,01]	51,86 [3,23; 832,40]	0,43 [0,30; 0,56]
CAIN457A2309					
N	60	61			
Anzahl PASI 100 Responder (n/N' (%))	16/60 (26,7)	0/61 (0,0)	45,61 [2,67; 780,45]	33,54 [2,06; 546,74]	0,27 [0,15; 0,38]

	Studienarm		Vergleich Methotrexat vs. Placebo		
	Methotrexat 7,5 – 25 mg	**Placebo**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**
PASI 100 Response - Woche 12					
M04-716					
N	110	53			
Anzahl PASI 100 Responder (n (%))	1 (0,9)	0 (0,0)	1,47 [0,06; 36,58]	1,46 [0,06; 35,24]	0,01 [-0,02; 0,04]

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3) bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10) bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: CAIN457A2223: Studienbericht (9), Tabelle 14.2-3.2, CAIN457A2302: Studienbericht (7), Tabelle 14.2-1.1, CAIN457A2303: Studienbericht (5), Tabelle 14.2-1.1, CAIN457A2308: Studienbericht (6), Tabelle 11-6; CAIN457A2309: Studienbericht (8) , Tabelle 11-7, M04-716 Publikationen (10, 11)

Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in den Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 ein statistisch signifikant höherer Anteil an PASI 100 Respondern beobachtet werden als unter Placebo. In der Studie CAIN457A2223 konnte aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz gezeigt werden, dennoch war der Anteil an PASI 100 Respondern unter Secukinumab deutlich höher als unter Placebo. Dies belegt die Effektivität von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere sowie eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Placebo (Tabelle 4-330). In der Studie M04-716 zeigte sich zu Woche 12 ein höherer Anteil an PASI 100 Respondern unter Methotrexat im Vergleich zu Placebo. Eine statistische Signifikanz konnte nicht gezeigt werden.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

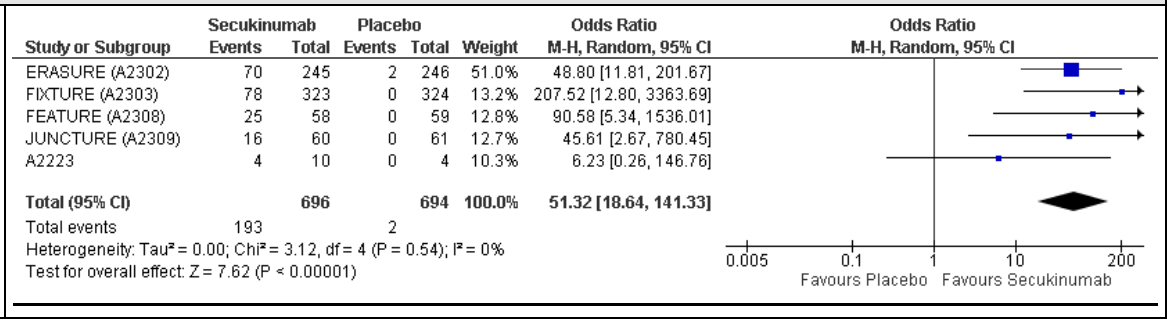
Homogenität der Ergebnisse

Für Secukinumab wurden fünf Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die PASI 100 Response wurden mittels Meta-Analyse als gemeinsame Effektmaße OR, RR und RD berechnet.

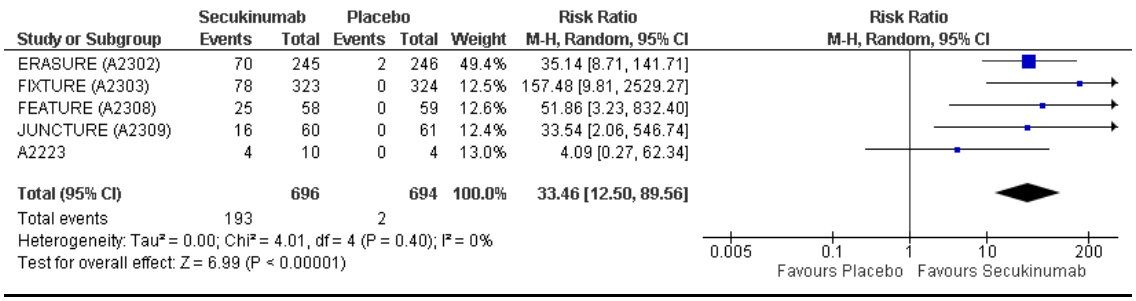
Für Methotrexat lag nur eine Studie für die Nutzenbewertung vor. Eine Prüfung auf Homogenität ist daher nicht notwendig.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt PASI 100 Response dargestellt.

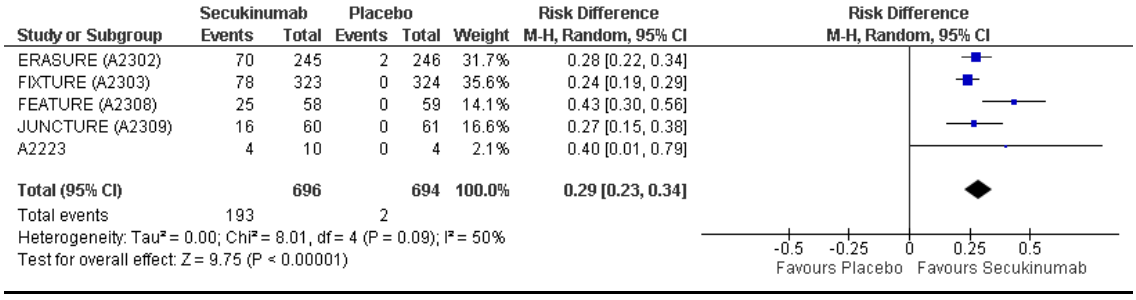
Tabelle 4-331: Ergebnisse der Meta-Analyse für PASI 100 Response aus RCT für indirekte Vergleiche

PASI 100 Response - Woche 12	
Meta-Analyse der Studien: CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309	
OR	

RR



RD



CI... *Confidence Interval*
M-H random... *Mantel–Haenszel random model*
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Heterogenität: $0 < I^2 < 40$ %: unbedeutend; $30 < I^2 < 60$ %: mittelmäßig; $50 < I^2 < 90$ %: substanziell; $75 < I^2 < 100$ %: erheblich
Hinweis: $p<0,2$
Beleg: $p<0,05$

Quelle: Zusatzanalyse (76)

In der Auswertung des Anteils an PASI 100 Respondern findet sich kein Hinweis auf Heterogenität der Studienergebnisse (RR: $I^2=0$ %; $p = 0,40$). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse in einem gemeinsamen Effektschätzer ist daher gerechtfertigt. Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in der Meta-Analyse der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 ein statistisch signifikant höherer Anteil an PASI 100 Respondern beobachtet werden als unter Placebo. Dies belegt die Überlegenheit von Secukinumab im Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber Placebo (Tabelle 4-331). Die Einzelstudienergebnisse sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt PASI 100 Response sind konsistent.

Ergebnisse zu den Effekten

Im Folgenden sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für den Endpunkt PASI 100 Response dargestellt.

Tabelle 4-332: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für PASI 100 Response

	Vergleich		Indirekter Vergleich
	Meta-Analyse	**M04-716**	**Meta-Analyse vs. M04-716**
	Secukinumab vs. Placebo	**Methotrexat vs. Placebo**	**Secukinumab vs. Methotrexat**
PASI 100 Response - Woche 12			
OR [95 %-KI]	51,32 [18,64; 141,33]	1,47 [0,06; 36,58]	34,91 [1,21; 1007,73]
RR [95 %-KI]	33,46 [12,50; 89,56]	1,46 [0,06; 35,24]	22,92 [0,82; 644,39]
RD [95 %-KI]	0,29 [0,23; 0,34]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,28 [0,22; 0,34]

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: Zusatzanalyse (76)

Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 gegen die Studie M04-716 konnte bezüglich des Anteils der PASI 100 Response zwar ein Vorteil von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden, dieser ist jedoch bezogen auf das RR nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-332).

Konsistenzprüfung

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Secukinumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ausschließlich ein indirekter Vergleich durchgeführt werden, wobei Placebo als Brückenkomparator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2 verwiesen.

4.3.2.1.3.2 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1**.**

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

Tabelle 4-333: 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>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Tabelle 4-334: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – unerwünschte Ereignisse

Anzahl Studien	**Studie**		**Intervention Secukinumab 300 mg**	**Brückenkomparator Placebo**	**zVT Methotrexat 7,5 – 25 mg**
5	**CAIN457A2223** **CAIN457A2302** **CAIN457A2303** **CAIN457A2308** **CAIN457A2309**	**Meta-Analyse**	●	●	
1	**M04-716**			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Die Netzwerkstruktur wird hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht erneut dargestellt, es wird auf die Abbildung in Abschnitt 4.3.2.1.2 verwiesen.

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

Tabelle 4-335: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CAIN457A2223 **CAIN457A2302** **CAIN457A2303** **CAIN457A2308** **CAIN457A2309**	**Unerwünschte Ereignisse** Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschter (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA kodiert. Folgende unerwünschte Ereignisse wurden berichtet und konnten im indirekten Vergleich berücksichtigt werden: • Inzidenz unerwünschter Ereignisse zu Woche 12 • Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 12 • Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 12 Folgende aus der Gesamtheit der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurden berichtet und konnten im indirekten Vergleich berücksichtigt werden: • Inzidenz von Infektionen und Infestationen zu Woche 12
M04-716	**Unerwünschte Ereignisse** Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschter (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde während des gesamten Studienverlaufes einschließlich bis 70 Tage nach der letzten Behandlung dokumentiert. Folgende unerwünschte Ereignisse wurden berichtet und konnten im indirekten Vergleich berücksichtigt werden: • Inzidenz unerwünschter Ereignisse zu Woche 16 • Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 16 • Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 16 Folgende aus der Gesamtheit der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurden berichtet und konnten im indirekten Vergleich berücksichtigt werden: • Inzidenz von Infektionen und Infestationen zu Woche 16

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 4-336: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAIN457A2223	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2308	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2309	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
M04-716	hoch	ja	ja	unklar	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Prüfarzt) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht vorliegen. Die Feststellung unerwünschter Ereignisse ist objektiv möglich. Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse waren im Prüfplan a priori definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (20).

Das Verzerrungspotenzial der Studie M04-716 wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt, und nur Publikationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden konnten. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Vorhandensein sonstiger verzerrender Aspekte konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

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.

Für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit standen in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Informationen für den Zeitpunkt 16 Wochen zur Verfügung. In den Secukinumab-Studien wurden die Endpunkte zur Nutzendimension Sicherheit nach 12 Wochen erhoben. Dennoch wird diesbezüglich eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Secukinumab-Studien, die in den indirekten Vergleich eingehen, berechnet. Im *Clinical Overview* des CTD von Secukinumab (12) finden sich Hinweise, daß ein potentieller Unterschied zwischen 12 und 16 Wochen bezüglich der Nutzendimension Sicherheit nicht eklatant ist und daher ein Vergleich legitim ist. In den im *Clinical Overview* des CTD dargestellten Secukinumab-Studien unterschied sich die Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der gesamten Behandlungsphase von 52 Wochen nicht von der Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der Induktionsphase (12). Desweiteren waren in der Behandlungsphase von 52 Wochen nicht mehr SOCs involviert als in der Behandlungsphase von 12 Wochen. Dennoch ist dieser Vergleich eventuell zu Ungunsten von Methotrexat verzerrt, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Im Folgenden werden die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und die Gesamtheit aufgetrener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse dargestellt.

Tabelle 4-337: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsgruppe		Vergleich Secukinumab vs. Placebo		
	Secukinumab 300 mg	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
unerwünschte Ereignisse - Woche 12					
CAIN457A2223					
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (n/N (%))	8/14 (57,1)	1/7 (14,3)	8,00 [0,75; 85,31]	4,00 [0,62; 25,96]	0,43 [0,06; 0,80]
CAIN457A2302					
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (n/N (%))	135/245 (55,1)	116/247 (47)	1,39 [0,97; 1,98]	1,17 [0,99; 1,40]	0,08 [-0,01; 0,17]

Studie	Behandlungsgruppe		Vergleich Secukinumab vs. Placebo		
	Secukinumab 300 mg	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
CAIN457A2303					
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (n/N (%))	181/326 (55,5)	163/327 (49,8)	1,26 [0,92; 1,71]	1,11 [0,96; 1,29]	0,06 [-0,02; 0,13]
CAIN457A2308					
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (n/N (%))	30/59 (50,8)	28/59 (47,5)	1,15 [0,56; 2,36]	1,07 [0,74; 1,55]	0,03 [-0,15; 0,21]
CAIN457A2309					
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (n/N (%))	42/60 (70)	33/61 (54,1)	1,98 [0,94; 4,18]	1,29 [0,97; 1,72]	0,16 [-0,01; 0,33]
	Behandlungsgruppe		**Vergleich Methotrexat vs. Placebo**		
	Methotrexat 7,5 – 25 mg	**Placebo**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**
unerwünschte Ereignisse - Woche 16					
M04-716					
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (n/N (%))	90/110 (81,8)	42/53 (79,2)	1,11 [0,49; 2,51]	1,02 [0,87; 1,2]	0,02 [-0,11; 0,15]

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: CAIN457A2223: Studienbericht (9), Tabelle 12-1, CAIN457A2302: Studienbericht (7), Tabelle 12-3, CAIN457A2303: Studienbericht (5), Tabelle 12-3, CAIN457A2308: Studienbericht (6), Tabelle 12-2; CAIN457A2309: Studienbericht (8) , Tabelle 12-2, M04-716 Publikationen (10, 11)

In den Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 gab es bis zum Zeitpunkt Woche 12 zwischen Secukinumab und Placebo keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse. Auch in der Studie M04-716 konnten bis Woche 16 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Methotrexat- und dem Placebo-Arm gezeigt werden.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

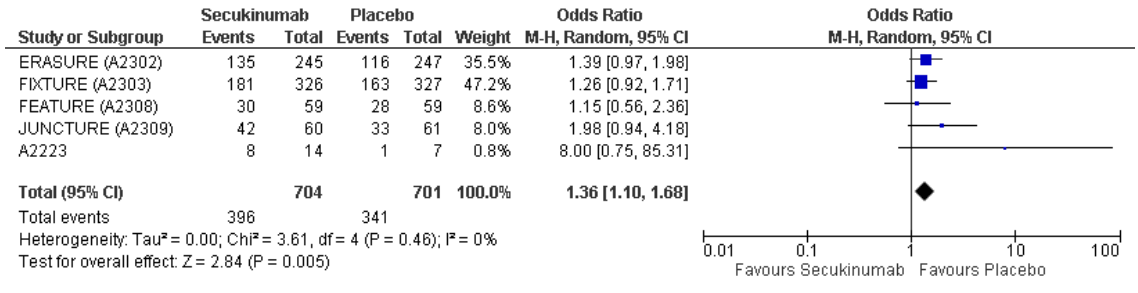
Homogenität der Ergebnisse

Für Secukinumab wurden fünf Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die unerwünschten Ereignisse wurde mittels Meta-Analyse als gemeinsames Effektmaß OR, RR und RD berechnet.

Für Methotrexat lag nur eine Studie für die Nutzenbewertung vor. Eine Prüfung auf Homogenität ist daher nicht notwendig.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse dargestellt.

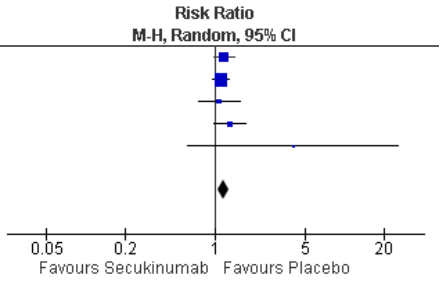
Tabelle 4-338: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

unerwünschte Ereignisse - Woche 12 bzw. Woche 16	
Meta-Analyse der Studien: CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309	
OR	

RR

Study or Subgroup	Secukinumab Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ERASURE (A2302)	135	245	116	247	32.9%	1.17 [0.99, 1.40]
FIXTURE (A2303)	181	326	163	327	47.0%	1.11 [0.96, 1.29]
FEATURE (A2308)	30	59	28	59	7.4%	1.07 [0.74, 1.55]
JUNCTURE (A2309)	42	60	33	61	12.4%	1.29 [0.97, 1.72]
A2223	8	14	1	7	0.3%	4.00 [0.62, 25.96]
Total (95% CI)		**704**		**701**	**100.0%**	**1.16 [1.05, 1.28]**
Total events	396		341			

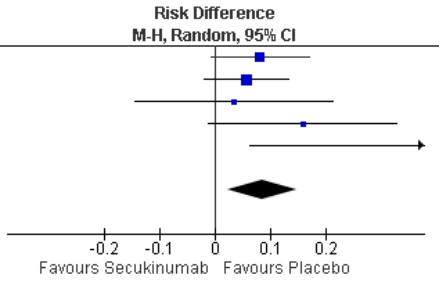
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.74, df = 4 (P = 0.60); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.83 (P = 0.005)



RD

Study or Subgroup	Secukinumab Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Difference M-H, Random, 95% CI
ERASURE (A2302)	135	245	116	247	33.9%	0.08 [-0.01, 0.17]
FIXTURE (A2303)	181	326	163	327	40.6%	0.06 [-0.02, 0.13]
FEATURE (A2308)	30	59	28	59	10.8%	0.03 [-0.15, 0.21]
JUNCTURE (A2309)	42	60	33	61	11.9%	0.16 [-0.01, 0.33]
A2223	8	14	1	7	2.8%	0.43 [0.06, 0.80]
Total (95% CI)		**704**		**701**	**100.0%**	**0.09 [0.02, 0.15]**
Total events	396		341			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.92, df = 4 (P = 0.30); I² = 19%
Test for overall effect: Z = 2.68 (P = 0.007)



CI... *Confidence Interval*
M-H random... *Mantel–Haenszel random model*
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Heterogenität: $0 < I^2 < 40$ %: unbedeutend; $30 < I^2 < 60$ %: mittelmäßig; $50 < I^2 < 90$ %: substanziell; $75 < I^2 < 100$ %: erheblich
Hinweis: $p<0,2$
Beleg: $p<0,05$

Quelle: Zusatzanalyse (76)

In der Auswertung der Anzahl der unerwünschten Ereignisse findet sich kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse (RR: $I^2=0$ %; $p = 0,60$) (20). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse in einem gemeinsamen Effektschätzer ist daher gerechtfertigt. Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in der Meta-Analyse der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse festgestellt werden.

Ergebnisse zu den Effekten

Im Folgenden sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse dargestellt.

Tabelle 4-339: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für unerwünschte Ereignisse

	Vergleich		Indirekter Vergleich
	Meta-Analyse	**M04-716**	**Meta-Analyse vs. M04-716**
	Secukinumab vs. Placebo	**Methotrexat vs. Placebo**	**Secukinumab vs. Methotrexat**
Unerwünschte Ereignisse - Woche 12 bzw. Woche 16			
OR [95 %-KI]	1,36 [1,10; 1,68]	1,11 [0,49; 2,51]	1,23 [0,53; 2,85]
RR [95 %-KI]	1,16 [1,05; 1,28]	1,02 [0,87; 1,2]	1,14 [0,86; 1,51]
RD [95 %-KI]	0,09 [0,02; 0,15]	0,02 [-0,11; 0,15]	0,07 [-0,08; 0,22]

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3) bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10) bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: Zusatzanalyse (76)

Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 gegen die Studie M04-716 konnte bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden (Tabelle 4-339). Secukinumab verfügt über ein günstiges und mit Methotrexat vergleichbares Sicherheitsprofil.

Konsistenzprüfung

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Secukinumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ausschließlich ein indirekter Vergleich durchgeführt werden, wobei das Placebo als Brückenkomparator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2 verwiesen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dargestellt.

Tabelle 4-340: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsgruppe		Vergleich Secukinumab vs. Placebo		
	Secukinumab 300 mg	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Woche 12					
CAIN457A2223					
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n/N (%))	1/14 (7,1)	0/7 (0)	1,67 [0,06; 46,23]	1,60 [0,07; 34,93]	0,07 [-0,15; 0,30]
CAIN457A2302					
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n/N (%))	6/245 (2,4)	4/247 (1,6)	1,53 [0,43; 5,47]	1,51 [0,43; 5,29]	0,01 [-0,02; 0,03]
CAIN457A2303					
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n/N (%))	4/326 (1,2)	6/327 (1,8)	0,66 [0,19; 2,38]	0,67 [0,19; 2,35]	-0,01 [-0,02; 0,01]
CAIN457A2308					
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n/N (%))	3/59 (5,1)	1/59 (1,7)	3,11 [0,31; 30,77]	3,00 [0,32; 28,02]	0,03 [-0,03; 0,10]
CAIN457A2309					
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n/N (%))	1/60 (1,7)	1/61 (1,6)	1,02 [0,06; 16,64]	1,02 [0,07; 15,88]	0,00 [-0,05; 0,05]

	Behandlungsgruppe		Vergleich Methotrexat vs. Placebo		
	Methotrexat 7,5 – 25 mg	**Placebo**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Woche 16					
M04-716					
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n/N (%))	1/110 (0,9)	1/53 (1,9)	0,48 [0,03; 7,78]	0,48 [0,03; 7,55]	-0,01 [-0,03; 0,03]

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: CAIN457A2223: Studienbericht (9), Tabelle 12-4, CAIN457A2302: Studienbericht (7), Tabelle 12-9, CAIN457A2303: Studienbericht (5), Tabelle 12-9, CAIN457A2308: Studienbericht (6), Tabelle 12-5; CAIN457A2309: Studienbericht (8) , Tabelle 12-4, M04-716 Publikationen (10, 11)

In den Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 gab es bis zum Zeitpunkt Woche 12 zwischen Secukinumab und Placebo keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse. Auch in der Studie M04-716 konnten bis Woche 16 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Methotrexat- und dem Placebo-Arm gezeigt werden. Aufgrund sehr kleiner Fallzahlen ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

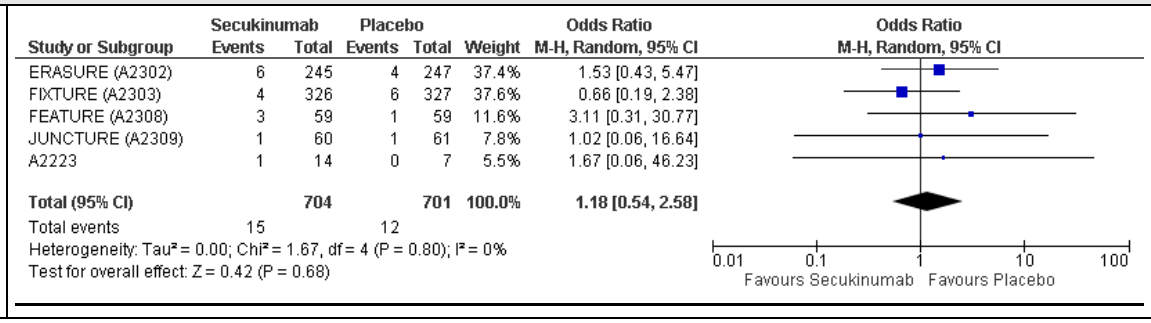
Homogenität der Ergebnisse

Für Secukinumab wurden fünf Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde mittels Meta-Analyse als gemeinsames Effektmaß OR, RR und RD berechnet.

Für Methotrexat lag nur eine Studie für die Nutzenbewertung vor. Eine Prüfung auf Homogenität ist daher nicht notwendig.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dargestellt.

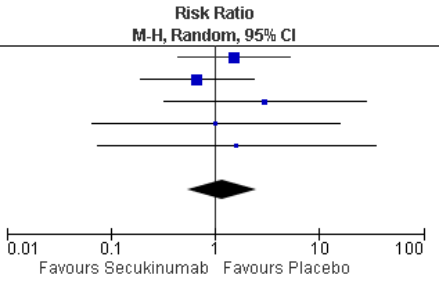
Tabelle 4-341: Ergebnisse der Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Woche 12 bzw. Woche 16	
Meta-Analyse der Studien: CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309	
OR	

RR

Study or Subgroup	Secukinumab Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ERASURE (A2302)	6	245	4	247	37.3%	1.51 [0.43, 5.29]
FIXTURE (A2303)	4	326	6	327	37.1%	0.67 [0.19, 2.35]
FEATURE (A2308)	3	59	1	59	11.7%	3.00 [0.32, 28.02]
JUNCTURE (A2309)	1	60	1	61	7.7%	1.02 [0.07, 15.88]
A2223	1	14	0	7	6.2%	1.60 [0.07, 34.93]
Total (95% CI)		**704**		**701**	**100.0%**	**1.18 [0.55, 2.53]**
Total events	15		12			

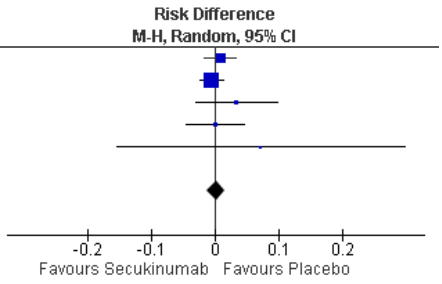
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.66, df = 4 (P = 0.80); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.42 (P = 0.67)



RD

Study or Subgroup	Secukinumab Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Difference M-H, Random, 95% CI
ERASURE (A2302)	6	245	4	247	31.1%	0.01 [-0.02, 0.03]
FIXTURE (A2303)	4	326	6	327	54.6%	-0.01 [-0.02, 0.01]
FEATURE (A2308)	3	59	1	59	4.6%	0.03 [-0.03, 0.10]
JUNCTURE (A2309)	1	60	1	61	9.4%	0.00 [-0.05, 0.05]
A2223	1	14	0	7	0.4%	0.07 [-0.15, 0.30]
Total (95% CI)		**704**		**701**	**100.0%**	**0.00 [-0.01, 0.02]**
Total events	15		12			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.38, df = 4 (P = 0.67); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.88)



CI... *Confidence Interval*
M-H random... *Mantel–Haenszel random model*
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Heterogenität: $0 < I^2 < 40$ %: unbedeutend; $30 < I^2 < 60$ %: mittelmäßig; $50 < I^2 < 90$ %: substanziell; $75 < I^2 < 100$ %: erheblich
Hinweis: $p<0,2$
Beleg: $p<0,05$

Quelle: Zusatzanalyse (76)

In der Auswertung der Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse findet sich kein Hinweis auf Heterogenität der Studienergebnisse (RR: $I^2 = 0$ %; $p = 0,80$) (20). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse in einem gemeinsamen Effektschätzer ist daher gerechtfertigt. In keiner der Studien konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Die Einzelstudienergebnisse sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind konsistent.

Ergebnisse zu den Effekten

Im Folgenden sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dargestellt.

Tabelle 4-342: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

	Vergleich		**Indirekter Vergleich**
	Meta-Analyse	**M04-716**	**Meta-Analyse vs. M04-716**
	Secukinumab vs. Placebo	**Methotrexat vs. Placebo**	**Secukinumab vs. Methotrexat**
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Woche 12 bzw. Woche 16			
OR [95 %-KI]	1,18 [0,54; 2,58]	0,48 [0,03; 7,78]	2,46 [0,14; 44,10]
RR [95 %-KI]	1,18 [0,55; 2,53]	0,48 [0,03; 7,55]	2,46 [0,14; 43,25]
RD [95 %-KI]	0,00 [-0,01; 0,02]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,01 [-0,03; 0,05]

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: Zusatzanalyse (76)

Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 gegen die Studie M04-716 konnte bezüglich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden (Tabelle 4-342). Secukinumab verfügt über ein günstiges und mit Methotrexat vergleichbares Sicherheitsprofil. Dennoch sollte die Aussagekraft dieser Ergebnisse aufgrund sehr kleiner Fallzahlen kritisch gesehen werden.

Konsistenzprüfung

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Secukinumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnte ausschließlich ein indirekter Vergleich durchgeführt werden, wobei Placebo als Brückenkomparator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2 verwiesen.

Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen dargestellt.

Tabelle 4-343: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsgruppe		Vergleich Secukinumab vs. Placebo		
	Secukinumab 300 mg	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - Woche 12					
CAIN457A2223					
Anzahl Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von UEs (n/N (%))	0/14 (0)	0/7 (0)	N. E.	N. E.	0,00 [-0,19; 0,19]
CAIN457A2302					
Anzahl Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von UEs (n/N (%))	3/245 (2,4)	4/247 (1,6)	0,75 [0,17; 3,40]	0,76 [0,17; 3,34]	0,00 [-0,02; 0,02]
CAIN457A2303					
Anzahl Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von UEs (n/N (%))	4/326 (1,2)	3/327 (0,9)	1,34 [0,30; 6,04]	1,34 [0,30; 5,93]	0,00 [-0,01; 0,02]
CAIN457A2308					
Anzahl Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von UEs (n/N (%))	1/59 (1,7)	1/59 (1,7)	1,0 [0,06; 16,37]	1,00 [0,06; 15,61]	0,00 [-0,05; 0,05]
CAIN457A2309					
Anzahl Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von UEs (n/N (%))	0/60 (0)	1/61 (1,6)	0,33 [0,01; 8,35]	0,34 [0,01; 8,16]	-0,02 [-0,06; 0,03]

	Behandlungsgruppe		Vergleich Methotrexat vs. Placebo		
	Methotrexat 7,5 – 25 mg	**Placebo**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**
Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - Woche 16					
M04-716					
Anzahl Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von UEs (n/N (%))	6/110 (5,5)	1/53 (1,9)	3,00 [0,35; 25,58]	2,89 [0,36; 23,41]	0,04 [-0,02; 0,09]

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz
N. E. ….nicht berechenbar

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: CAIN457A2223: Studienbericht (9), Tabelle 12-4, CAIN457A2302: Studienbericht (7), Tabelle 12-9, CAIN457A2303: Studienbericht (5), Tabelle 12-9, CAIN457A2308: Studienbericht (6), Tabelle 12-5; CAIN457A2309: Studienbericht (8) , Tabelle 12-4, M04-716 Publikationen (10, 11)

In den Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 gab es bis zum Zeitpunkt Woche 12 zwischen Secukinumab und Placebo keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Auch in der Studie M04-716 konnten bis Woche 16 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Methotrexat- und dem Placebo-Arm gezeigt werden. Aufgrund sehr kleiner Fallzahlen ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Homogenität der Ergebnisse

Für Secukinumab wurden fünf Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde mittels Meta-Analyse als gemeinsames Effektmaß OR, RR und RD berechnet.

Für Methotrexat lag nur eine Studie für die Nutzenbewertung vor. Eine Prüfung auf Homogenität ist daher nicht notwendig.

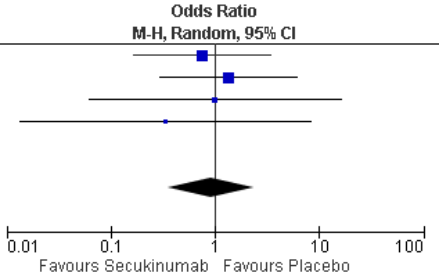
Im Folgenden sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen dargestellt.

Tabelle 4-344: Ergebnisse der Meta-Analyse für Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche

Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - Woche 12 bzw. Woche 16	
Meta-Analyse der Studien: CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309	
OR	

Study or Subgroup	Secukinumab Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
ERASURE (A2302)	3	245	4	247	39.8%	0.75 [0.17, 3.40]
FIXTURE (A2303)	4	326	3	327	39.9%	1.34 [0.30, 6.04]
FEATURE (A2308)	1	59	1	59	11.6%	1.00 [0.06, 16.37]
JUNCTURE (A2309)	0	60	1	61	8.7%	0.33 [0.01, 8.35]
A2223	0	14	0	7		Not estimable
Total (95% CI)		**704**		**701**	**100.0%**	**0.91 [0.35, 2.36]**
Total events	8		9			

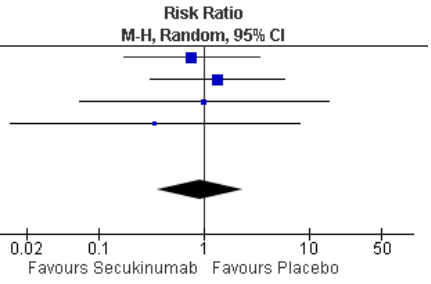
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.70, df = 3 (P = 0.87); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.19 (P = 0.85)



RR

Study or Subgroup	Secukinumab Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ERASURE (A2302)	3	245	4	247	39.9%	0.76 [0.17, 3.34]
FIXTURE (A2303)	4	326	3	327	39.7%	1.34 [0.30, 5.93]
FEATURE (A2308)	1	59	1	59	11.7%	1.00 [0.06, 15.61]
JUNCTURE (A2309)	0	60	1	61	8.7%	0.34 [0.01, 8.16]
A2223	0	14	0	7		Not estimable
Total (95% CI)		**704**		**701**	**100.0%**	**0.91 [0.36, 2.34]**
Total events	8		9			

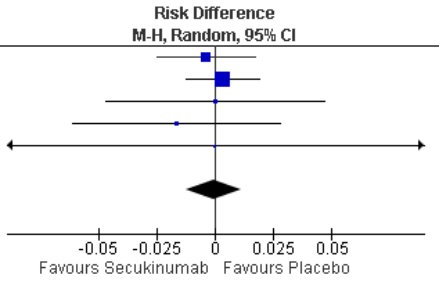
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.69, df = 3 (P = 0.87); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.19 (P = 0.85)



RD

Study or Subgroup	Secukinumab Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Difference M-H, Random, 95% CI
ERASURE (A2302)	3	245	4	247	31.4%	-0.00 [-0.02, 0.02]
FIXTURE (A2303)	4	326	3	327	55.0%	0.00 [-0.01, 0.02]
FEATURE (A2308)	1	59	1	59	6.3%	0.00 [-0.05, 0.05]
JUNCTURE (A2309)	0	60	1	61	6.9%	-0.02 [-0.06, 0.03]
A2223	0	14	0	7	0.4%	0.00 [-0.19, 0.19]
Total (95% CI)		**704**		**701**	**100.0%**	**-0.00 [-0.01, 0.01]**
Total events	8		9			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.81, df = 4 (P = 0.94); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.11 (P = 0.91)



CI... *Confidence Interval*
M-H random... *Mantel–Haenszel random model*
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Heterogenität: $0 < I^2 < 40$ %: unbedeutend; $30 < I^2 < 60$ %: mittelmäßig; $50 < I^2 < 90$ %: substanziell; $75 < I^2 < 100$ %: erheblich
Hinweis: p<0,2
Beleg: p<0,05

Quelle: Zusatzanalyse (76)

In der Auswertung der Anzahl des Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen findet sich kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse (RR: $I^2 = 0$ %; p = 0,87) (20). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse in einem gemeinsamen Effektschätzer ist daher gerechtfertigt. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Die Einzelstudienergebnisse sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sind konsistent.

Ergebnisse zu den Effekten

Im Folgenden sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen dargestellt.

Tabelle 4-345: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

	Vergleich		**Indirekter Vergleich**
	Meta-Analyse	**M04-716**	**Meta-Analyse vs. M04-716**
	Secukinumab vs. Placebo	**Methotrexat vs. Placebo**	**Secukinumab vs. Methotrexat**
Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - Woche 12 bzw. Woche 16			
OR [95 %-KI]	0,91 [0,35; 2,36]	3 [0,35; 25,58]	0,30 [0,03; 3,18]
RR [95 %-KI]	0,91 [0,36; 2,34]	2,89 [0,36; 23,41]	0,31 [0,03; 3,10]
RD [95 %-KI]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,04 [-0,02; 0,09]	-0,04 [-0,10; 0,02]

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3) bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10) bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: Zusatzanalyse (76)

Unter Secukinumab traten weniger Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat auf. Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 gegen die Studie M04-716 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden (Tabelle 4-345). Secukinumab verfügt demnach über ein günstiges und mit Methotrexat vergleichbares Sicherheitsprofil. Aufgrund der sehr kleinen Gruppengrößen im Interventions- wie auch im Placebo-Arm können die Ergebnisse nicht valide interpretiert werden.

Konsistenzprüfung

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Secukinumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnte ausschließlich ein indirekter Vergleich durchgeführt werden, wobei Placebo als Brückenkomparator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2 verwiesen.

Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen)

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) dargestellt.

Tabelle 4-346: Ergebnisse für Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsgruppe		Vergleich Secukinumab vs. Placebo		
	Secukinumab 300 mg	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) - Woche 12					
CAIN457A2223					
Anzahl Patienten mit Infektionen und Infestationen (n/N (%))	5/14 (35,7)	0/7 (0)	8,68 [0,41; 183,23]	5,87 [0,37; 93,15]	0,36 [0,06; 0,65]
CAIN457A2302					
Anzahl Patienten mit Infektionen und Infestationen (n/N (%))	72/245 (29,4)	40/247 (16,2)	2,15 [1,39; 3,33]	1,81 [1,29; 2,56]	0,13 [0,06; 0,21]
CAIN457A2303					
Anzahl Patienten mit Infektionen und Infestationen (n/N (%))	87/326 (26,7)	63/327 (19,3)	1,53 [1,06; 2,20]	1,39 [1,04; 1,84]	0,07 [0,01; 0,14]
CAIN457A2308					
Anzahl Patienten mit Infektionen und Infestationen (n/N (%))	9/59 (15,3)	9/59 (15,3)	1,00 [0,37; 2,73]	1,00 [0,43; 2,34]	0,00 [-0,13; 0,13]
CAIN457A2309					
Anzahl Patienten mit Infektionen und Infestationen (n/N (%))	26/60 (43,3)	19/61 (31,1)	1,69 [0,80; 3,56]	1,39 [0,87; 2,23]	0,12 [-0,05; 0,29]

	Studienarm		Vergleich Methotrexat vs. Placebo		
	Methotrexat 7,5 – 25 mg	**Placebo**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) - Woche 16					
M04-716					
Anzahl Patienten mit Infektionen und Infestationen (n/N (%))	46/110 (41,8)	23/53 (43,4)	0,94 [0,48; 1,82]	0,96 [0,66; 1,41]	-0,02 [-0,18; 0,15]

OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: CAIN457A2223: Studienbericht (9), Tabelle 12-1, CAIN457A2302: Studienbericht (7), Tabelle 12-3, CAIN457A2303: Studienbericht (5), Tabelle 12-9, CAIN457A2308: Studienbericht (6), Tabelle 12-2; CAIN457A2309: Studienbericht (8) , Tabelle 12-2, M04-716 Publikationen (10, 11)

In den Studien CAIN457A2223, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 gab es bis zum Zeitpunkt Woche 12 zwischen Secukinumab und Placebo keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Infektionen und Infestationen (Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse). In den Studien CAIN457A2302 und CAIN457A2303 kam es jedoch zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen Secukinumab und Placebo. In der Studie M04-716 konnten bis Woche 16 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Methotrexat- und dem Placebo-Arm gezeigt werden, wobei die hohe Inzidenz der Infektionen im Placebo-Arm der Studie M04-716 ungewöhnlich ist und eine valide Interpretation erschwert.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

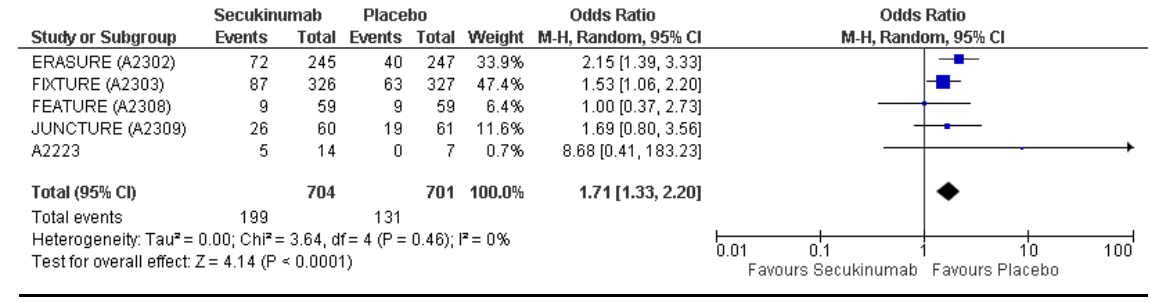
Homogenität der Ergebnisse

Für Secukinumab wurden fünf Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) wurde mittels Meta-Analyse als gemeinsames Effektmaß OR, RR und RD berechnet.

Für Methotrexat lag nur eine Studie für die Nutzenbewertung vor. Eine Prüfung auf Homogenität ist daher nicht notwendig.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) dargestellt.

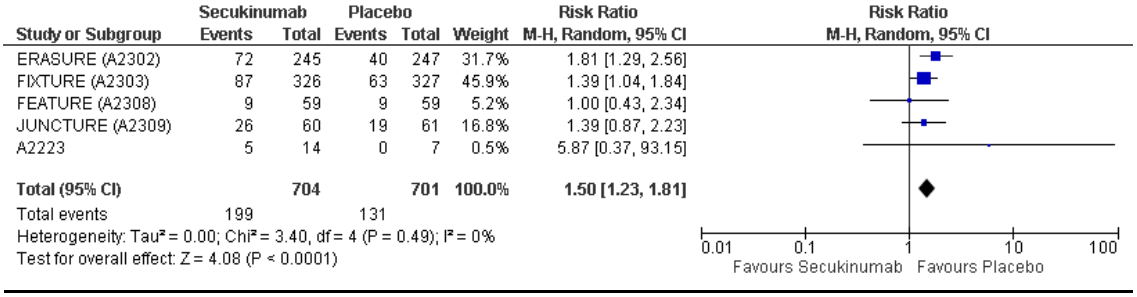
Tabelle 4-347: Ergebnisse der Meta-Analyse für Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) aus RCT für indirekte Vergleiche

Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) - Woche 12 bzw. Woche 16	
Meta-Analyse der Studien: CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309	
OR	

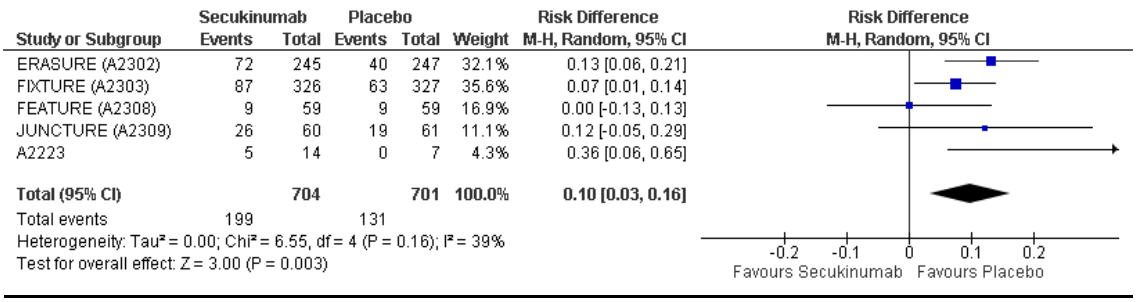
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) - Woche 12 bzw. Woche 16

Meta-Analyse der Studien: CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309

RR



RD



CI... *Confidence Interval*
M-H random... *Mantel–Haenszel random model*
OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR... Relatives Risiko
RD... Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Heterogenität: $0 < I^2 < 40$ %: unbedeutend; $30 < I^2 < 60$ %: mittelmäßig; $50 < I^2 < 90$ %: substanziell; $75 < I^2 < 100$ %: erheblich
Hinweis: $p<0,2$
Beleg: $p<0,05$

Quelle: Zusatzanalyse (76)

In der Auswertung der Anzahl der Infektionen und Infestationen (Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse) findet sich kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse (RR: $I^2 = 0$ %; $p = 0,49$) (20). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse in einem gemeinsamen Effektschätzer ist daher gerechtfertigt. Insgesamt konnte zu Woche 12 in der Meta-Analyse unter Secukinumab ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Infektionen und Infestationen als unter Placebo festgestellt werden (Tabelle 4-347). Die Inzidenz der Infektionen im Placebo-Arm der Studie M04-716 ist ungewöhnlich hoch und erschwert eine valide Interpretation.

Ergebnisse zu den Effekten

Im Folgenden sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für den Endpunkt Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) dargestellt.

Tabelle 4-348: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen)

	Vergleich		**Indirekter Vergleich**
	Meta-Analyse	**M04-716**	**Meta-Analyse vs. M04-716**
	Secukinumab vs. Placebo	**Methotrexat vs. Placebo**	**Secukinumab vs. Methotrexat**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) – Woche 12 bzw. Woche 16			
OR [95 %-KI]	1,71 [1,33; 2,20]	0,94 [0,48; 1,82]	1,82 [0,89; 3,71]
RR [95 %-KI]	1,50 [1,23; 1,81]	0,96 [0,66; 1,41]	1,56 [1,02; 2,39]
RD [95 %-KI]	0,10 [0,03; 0,16]	-0,02 [-0,18; 0,15]	0,12 [-0,06; 0,30]

OR… Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell)
RR… Relatives Risiko
RD… Risikodifferenz

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: Zusatzanalyse (76)

Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 gegen die Studie M04-716 konnte bezüglich der Anzahl der Infektionen und Infestationen (Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse) ein statistisch signifikanter Unterschied von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden (Tabelle 4-348). Die statistische Signifikanz konnte nicht für die Effektmaße OR und RD gezeigt werden. Die Inzidenz der Infektionen im Placebo-Arm der Studie M04-716 ist ungewöhnlich ist und erschwert eine valide Interpretation.

Konsistenzprüfung

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Secukinumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ausschließlich ein indirekter Vergleich durchgeführt werden, wobei das Placebo als Brückenkomparator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2 verwiesen.

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.

4.3.2.1.3.3 EQ-5D – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1**.**

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

Tabelle 4-349: 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>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Tabelle 4-350: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - EQ-5D

Anzahl Studien	**Studie**		**Intervention Secukinumab 300 mg**	**Brückenkomparator Placebo**	**zVT Methotrexat 7,5 – 25 mg**
4	**CAIN457A2302** **CAIN457A2303** **CAIN457A2308** **CAIN457A2309**	**Meta-Analyse**	●	●	
1	**M04-716**			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Die Netzwerkstruktur wird hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht erneut dargestellt, es wird auf die Abbildung in Abschnitt 4.3.2.1.3 verwiesen.

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

Tabelle 4-351: Operationalisierung von EQ-5D

Studie	Operationalisierung
	EQ-5D Der EQ-5D ist ein generischer Fragebogen, welcher zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten dient. Der Fragebogen besteht aus zwei Komponenten, den EQ-5D Utility Items und der EQ-5D VAS. Die EQ-5D Utility Items setzen sich aus den folgenden fünf Dimensionen zusammen: Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit sich selbst zu versorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit Jede der fünf Dimensionen ist in drei Einheiten unterteilt (1: kein Problem, 2: einige oder moderate Probleme und 3: extreme Probleme). Der Patient soll die Fragen dabei durch Anklicken/Ankreuzen der passendsten Antwort beantworten. Zusätzlich bewertet der Patient seinen Gesundheitsstatus auf einer visuellen Analogskala (VAS), wobei die Skala von „schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ (0) bis „bester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ (100) reicht. Dem Patienten sollte ausreichend Zeit zur Beantwortung des Fragebogens gegeben werden. Der Prüfarzt sollte den Fragebogen im Anschluss an die ärztliche Untersuchung des Patienten auswerten und auf mögliche Hinweise zu unerwünschten Ereignissen prüfen.
CAIN457A2302 **CAIN457A2303** **CAIN457A2308** **CAIN457A2309**	Folgende Variablen wurden berichtet und konnten im indirekten Vergleich berücksichtigt werden: • EQ-5D VAS Der Vergleich zwischen den Therapiegruppen erfolgt basierend auf der mittleren Änderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 12.
M04-716	Folgende Variablen wurden berichtet und konnten im indirekten Vergleich berücksichtigt werden: • EQ-5D VAS Der Vergleich zwischen den Therapiegruppen erfolgt basierend auf der mittleren Änderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 12.

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 4-352: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAIN457A2302	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2303	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2308	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2309	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
M04-716	hoch	Ja	ja	unklar	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum EQ-5D als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Prüfarzt) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht vorliegen.

In der Studie M04-716 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D als hoch bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch war. Da es sich um eine Studie Dritter handelt, können zur Bewertung des Verzerrungspotenzials nur Publikationen herangezogen werden. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Vorhandensein sonstiger verzerrender Aspekte konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

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.

Zum Endpunkt EQ-5D gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 (Methotrexat versus Placebo) lediglich Angaben für die EQ-5D VAS. Rohdaten dieser Studie stehen nicht zur Verfügung. Die Einzelfragen können im indirekten Vergleich daher nicht berücksichtigt werden und werden demzufolge auch nicht in der Meta-Analyse berechnet. Desweiteren wurde der Endpunkt EQ-5D in der Studie CAIN457A2223 nicht erhoben. In die Meta-Analyse gehen für diesen Endpunkt demnach nur die Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 ein.

EQ-5D VAS

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt EQ-5D VAS dargestellt.

Tabelle 4-353: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsgruppen		Secukinumab vs. Placebo
	Secukinumab 300 mg	Placebo	Differenz [95 %-KI]
EQ-5D VAS - Woche 12			
CAIN457A2302			
N	245	247	
N'; Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	244; 63,6 (23,95)	246; 67,2 (21,00)	
N'; Mittlere Veränderung (SE)	227; 18,9 (1,13)	222; 0,8 (1,13)	18,10 [15,18, 21,02]
CAIN457A2303			
N	327	325	
N'; Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	315; 59,7 (23,26)	309; 60,2 (23,41)	
N'; Mittlere Veränderung (SE)	313; 22,6 (1,10)	309; 2,9 (1,08)	19,70 [16,84, 22,56]
CAIN457A2308			
N	59	59	
N'; Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	59; 68,1 (17,00)	59; 66,1 (20,87)	
N'; Mittlere Veränderung (SE)	54; 11,9 (2,26)	55; 0,4 (2,26)	11,50 [5,29; 17,71]
CAIN457A2309			
N	60	61	
N'; Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	56; 69,4 (20,25)	57; 71,6 (20,64)	
N'; Mittlere Veränderung (SE)	55; 15,5 (2,10)	55; 0,8 (2,05)	14,70 [9,04; 20,36]

	Behandlungsgruppen		Vergleich Methotrexat vs. Placebo
	Methotrexat 7,5 – 25 mg	**Placebo**	**Differenz [95 %-KI]**
EQ-5D VAS - Woche 12			
M04-716			
N	110	53	
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	64,3 (24,1)	65,3 (23,2)	
Mittlere Veränderung [95 %-KI]	10,2 [5,3, 15,2]	5,9 [-1,4, 13,2]	4,30 [-4,52; 13,12]

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SD … Standardabweichung
SE … Standardfehler
Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.
Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: CAIN457A2223: Studienbericht (9), Tabelle 14.2-19.1, CAIN457A2302: Studienbericht (7), Tabelle 14.2-20.1, CAIN457A2303: Studienbericht (5), Tabelle 14.2-20.1, CAIN457A2308: (6) Extra-Tabellensatz Tabelle 14.2-14.1/14.2-15.1(77) ; CAIN457A2309: (8) Extra-Tabellensatz, Tabelle 14.2-14.1/14.2-15.1 (78), M04-716 Publikationen (10, 11)

Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in den Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 eine statistisch signifikante Verbesserung in der EQ-5D VAS im Vergleich zu Placebo beobachtet werden (Tabelle 4-353). In der Studie M04-716 zeigte sich zu Woche 12 eine nicht signifikante Verbesserung unter Methotrexat im Vergleich zu Placebo.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

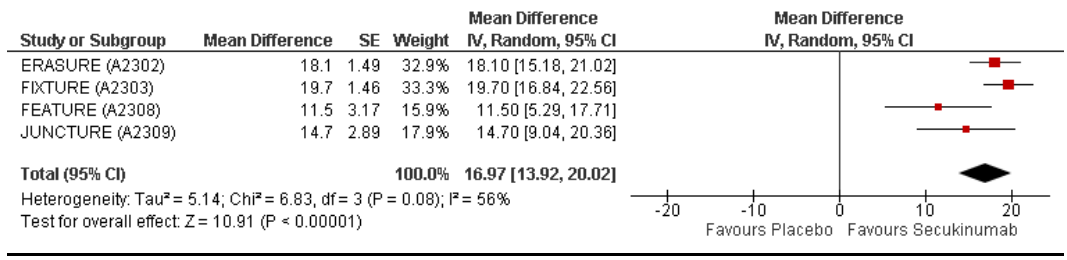
Homogenität der Ergebnisse

Für Secukinumab wurden vier Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Für den Endpunkt EQ-5D VAS wurde mittels Meta-Analyse als gemeinsames Effektmaß die Mitelwertsdifferenz berechnet.

Für Methotrexat lag nur eine Studie für die Nutzenbewertung vor. Eine Prüfung auf Homogenität ist daher nicht notwendig.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt EQ-5D VAS dargestellt.

Tabelle 4-354: Ergebnisse der Meta-Analyse für EQ-5D VAS aus RCT für indirekte Vergleiche

EQ-5D VAS - Woche 12	
Meta-Analyse der Studien: CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309	
Differenz [95 %-KI]	

CI... *Confidence Interval*

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Heterogenität: $0 < I^2 < 40$ %: unbedeutend; $30 < I^2 < 60$ %: mittelmäßig; $50 < I^2 < 90$ %: substanziell; $75 < I^2 < 100$ %: erheblich
Hinweis: $p<0,2$
Beleg: $p<0,05$

Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

Quelle: Zusatzanalyse (76)

In der Auswertung der EQ-5D VAS findet sich ein Hinweis auf Heterogenität der Studienergebnisse (Differenz: $I^2=56$ %; $p = 0,08$). Da die Effekte der Einzelstudien alle gleichgerichtet waren, ist eine Zusammenfassung der Ergebnisse in einem gemeinsamen Effektschätzer dennoch gerechtfertigt. Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in der Meta-Analyse der Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 eine statistisch signifikante Zunahme der EQ-5D VAS, entsprechend einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, gezeigt werden (Tabelle 4-354). Die Einzelstudienergebnisse sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt EQ-5D VAS sind konsistent.

Ergebnisse zu den Effekten

Im Folgenden sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für den Endpunkt EQ-5D VAS dargestellt.

Tabelle 4-355: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für EQ-5D VAS

	Vergleich		**Indirekter Vergleich**
	Meta-Analyse	**M04-716**	**Meta-Analyse vs. M04-716**
	Secukinumab vs. Placebo	**Methotrexat vs. Placebo**	**Secukinumab vs. Methotrexat**
EQ-5D VAS - Woche 12			
Differenz [95 %-KI]	16,97 [13,92; 20,02]	4,30 [-4,52; 13,12]	12,67 [3,34; 22,00]

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3) bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10) bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: Zusatzanalyse (76)

Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 gegen die Studie M04-716 konnte bezüglich der EQ-5D VAS eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden (Tabelle 4-355). Eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität konnte demnach nicht nur gegenüber Placebo, sondern über indirekte Evidenz auch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat gezeigt werden.

Konsistenzprüfung

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Secukinumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ausschließlich ein indirekter Vergleich durchgeführt werden, wobei Placebo als Brückenkomparator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2 verwiesen.

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.

4.3.2.1.3.4 DLQI – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1**.**

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

Tabelle 4-356: 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>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Tabelle 4-357: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - DLQI

Anzahl Studien	**Studie**		**Intervention Secukinumab 300 mg**	**Brückenkomparator Placebo**	**zVT Methotrexat 7,5 – 25 mg**
5	**CAIN457A2223** **CAIN457A2302** **CAIN457A2303** **CAIN457A2308** **CAIN457A2309**	**Meta-Analyse**	●	●	
1	**M04-716**			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Die Netzwerkstruktur wird hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht erneut dargestellt, es wird auf die Abbildung in Abschnitt 4.3.2.1.3 verwiesen.

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

Tabelle 4-358: Operationalisierung von DLQI

Studie	Operationalisierung
	DLQI Der DLQI ist ein Fragebogen (Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen) mit 10 Items zur Ermittlung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit Hauterkrankungen wie Psoriasis (34). Die minimale Veränderung des DLQI, die einen klinisch relevanten Effekt zeigt (MID), ist 2,3 Punkte (33) Er enthält Items zu den folgenden sechs Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt. Jedes Item hat vier Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) über 1 (etwas) und 2 (stark) bis 3 (sehr stark) gehen, wobei „nicht relevant“ auch eine valide Antwortmöglichkeit ist und als 0 gewertet wird. Die DLQI-Gesamtsumme ist die Summe der Antwortkategorien der zehn Fragen, sodass der DLQI-Score Werte von 0 bis 30 annehmen kann. Je höher der Score ist, desto größer ist die Beeinträchtigung in der krankheitsbezogenen Lebensqualität.
CAIN457A2223 **CAIN457A2302** **CAIN457A2303** **CAIN457A2308** **CAIN457A2309**	Folgende Variablen wurden berichtet und konnten im indirekten Vergleich berücksichtigt werden: • DLQI zu Woche 12 Der Vergleich zwischen den Therapiegruppen erfolgt basierend auf der mittleren Änderung des DLQI von Baseline bis Woche 12 (MID 2,3 Punkte)
M04-716	Folgende Variablen wurden berichtet und konnten im indirekten Vergleich berücksichtigt werden: • DLQI zu Woche 12 Der Vergleich zwischen den Therapiegruppen erfolgt basierend auf der mittleren Änderung des DLQI von Baseline bis Woche 12 (MID 2,3 Punkte)

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 4-359: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAIN457A2223	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2308	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAIN457A2309	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
M04-716	hoch	ja	ja	unklar	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Prüfarzt) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht vorliegen.

In der Studie M04-716 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI als hoch bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch war. Da es sich um eine Studie Dritter handelt können zur Bewertung des Verzerrungspotenzials nur Publikationen herangezogen werden. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Vorhandensein sonstiger verzerrender Aspekte konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

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.

Zum Endpunkt DLQI gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Angaben zur Änderung des DLQI. Rohdaten dieser Studie stehen nicht zur Verfügung. Responderanalysen können im indirekten Vergleich daher nicht berücksichtigt werden und werden somit auch nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt.

DLQI-Score

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt DLQI dargestellt.

Tabelle 4-360: Ergebnisse für DLQI aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsgruppen		Secukinumab vs. Placebo
	Secukinumab 300 mg	Placebo	Differenz [95 %-KI]
DLQI - Woche 12			
CAIN457A2223			
N	14	7	
N'; Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	14; 14,4 (7,57)	7; 10,6 (10,28)	
N'; Mittlere Veränderung (SE)	9; -11,9 (6,6)	2; 2 (1,41)	-13,90 [-18,63; -9,17]
CAIN457A2302			
N	245	247	
N'; Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	244; 13,9 (7,65)	244; 12,0 (7,61)	
N'; Mittlere Veränderung (SD)	242; -11,5 (6,92)	240; -1,1 (5,30)	-10,40 [-11,50; -9,30]
CAIN457A2303			
N	327	325	
N'; Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	317; 13,3 (6,99)	309; 13,4 (6,57)	
N'; Mittlere Veränderung (SD)	314; -10,4 (6,77)	308; -1,9 (7,01)	-8,50 [-9,58; -7,42]
CAIN457A2308			
N	59	59	
N'; Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	59; 14,2 (7,12)	59; 12,8 (7,76)	
N'; Mittlere Veränderung (SD)	53; -11,6 (6,96)	54; -1,9 (5,46)	-9,70 [-12,07; -7,33]
CAIN457A2309			
N	60	61	
N'; Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	56; 12,4 (7,19)	58; 10,4 (7,17)	
N'; Mittlere Veränderung (SD)	55; -10,7 (7,19)	56; -1,1 (6,17)	-9,60 [-12,09; -7,11]

	Behandlungsgruppen		Vergleich Methotrexat vs. Placebo
	Methotrexat 7,5 – 25 mg	**Placebo**	**Differenz [95 %-KI]**
DLQI - Woche 12			
M04-716			
N	110	53	
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	9,8 (5,8)	11,7 (7,0)	
Mittlere Veränderung [95 %-KI]	-4,9 [-5,9; -3,8]	-3,4 [-5,2; -1,6]	-1,50 [-3,58; 0,58]

N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)
SD … Standardabweichung
SE … Standardfehler

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung in der Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: CAIN457A2223: Studienbericht (9), Tabelle 14.2-6.1, CAIN457A2302: Studienbericht (7), Tabelle 14.2-12.1/Zusatzanalyse (76), CAIN457A2303: Studienbericht (5), Tabelle 14.2-12.1/Zusatzanalyse(76), CAIN457A2308:(6) Extra-Tabellensatz Tabelle 14.2-9.1 (79); CAIN457A2309: (8) Extra-Tabellensatz, Tabelle 14.2-9.1 (80), M04-716 Publikationen (10, 11)

Der DLQI-Score konnte in den Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 bis Woche 12 unter Secukinumab stärker reduziert werden als unter Placebo. Der Unterschied war zu Woche 12 statistisch signifikant, was einer signifikant stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Secukinumab entspricht (Tabelle 4-360). In der Studie M04-716 zeigte sich zu Woche 12 eine nicht signifikante Verbesserung unter Methotrexat im Vergleich zu Placebo.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

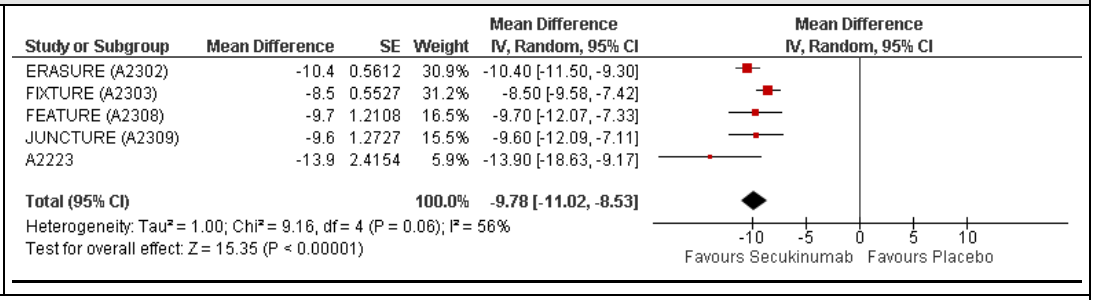
Homogenität der Ergebnisse

Für Secukinumab wurden fünf Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Für den DLQI wurde mittels Meta-Analyse als gemeinsames Effektmaß die Mitelwertsdifferenz berechnet.

Für Methotrexat lag nur eine Studie für die Nutzenbewertung vor. Eine Prüfung auf Homogenität ist daher nicht notwendig.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt DLQI dargestellt.

Tabelle 4-361: Ergebnisse der Meta-Analyse für DLQI aus RCT für indirekte Vergleiche

DLQI - Woche 12	
Meta-Analyse der Studien: CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309	
Differenz [95 %-KI]	

CI... *Confidence Interval*

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Heterogenität: $0 < I^2 < 40$ %: unbedeutend; $30 < I^2 < 60$ %: mittelmäßig; $50 < I^2 < 90$ %: substanziell; $75 < I^2 < 100$ %: erheblich
Hinweis: p<0,2
Beleg: p<0,05

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung in der Lebensqualität wider.

Quelle: Zusatzanalyse (76)

In der Auswertung des DLQI findet sich ein Hinweis auf Heterogenität der Studienergebnisse (Differenz: I^2=56 %; p = 0,06). Da die Effekte der Einzelstudien alle gleichgerichtet waren, ist eine Zusammenfassung der Ergebnisse in einem gemeinsamen Effektschätzer dennoch gerechtfertigt. Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in der Meta-Analyse der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 eine statistisch signifikante Abnahme des DLQI Scores, entsprechend einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, gezeigt werden (Tabelle 4-361). Die Einzelstudienergebnisse sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt DLQI sind konsistent.

Ergebnisse zu den Effekten

Im Folgenden sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für den Endpunkt DLQI dargestellt.

Tabelle 4-362: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für DLQI

	Vergleich		**Indirekter Vergleich**
	Meta-Analyse	**M04-716**	**Meta-Analyse vs. M04-716**
	Secukinumab vs. Placebo	**Methotrexat vs. Placebo**	**Secukinumab vs. Methotrexat**
DLQI - Woche 12			
Differenz [95 %-KI]	-9,78 [-11,02; -8,53]	-1,50 [-3,58; 0,58]	-8,28 [-10,70; -5,86]

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung in der Lebensqualität wider.

Die Analysepopulation (FAS) der Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Die Analysepopulation (FAS) der Studie M04-716 schließt folgende Patienten ein:
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 und PASI ≥ 10), bei denen eine unzureichende Behandlung mit topischer Therapie, Phototherapie, systemischer Therapie oder einer Kombination dieser vorliegt.

Quelle: Zusatzanalyse (76)

Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 gegen die Studie M04-716 konnte bezüglich des DLQI eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden (Tabelle 4-362). Eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität konnte demnach nicht nur gegenüber dem Placebo, sondern über indirekte Evidenz, auch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat gezeigt werden.

Konsistenzprüfung

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Secukinumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnte ausschließlich ein indirekter Vergleich durchgeführt werden, wobei Placebo als Brückenkomparator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2 verwiesen.

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.

4.3.2.1.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Für den indirekten Vergleich lagen für die M04-716-Studie keine Subgruppenergebnisse vor, die in einem indirekten Vergleich zusammengefasst werden konnten, dementsprechend werden keine Subgruppenanalysen der Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 dargestellt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-363: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-364: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-365: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-366: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Secukinumab für die Subpopulation A wurde im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat über indirekte Evidenz dargestellt. Die Grundlage für die Bewertung sind die Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309, die auf Seite von Secukinumab und M04-716 die auf Seite von Methotrexat in den indirekten Vergleich eingeschlossen wurden. Die Beschreibung erfolgt unter Abschnitt 4.3.2.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Secukinumab wurde gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets und der vom G-BA festgelegten Definition für die Subpopulation A für folgende Population durchgeführt:

- Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und zuvor mit keiner konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden.

Aufgrund fehlender Datenverfügbarkeit wurde der indirekte Vergleich über die Gesamtpopulation der verfügbaren Secukinumab-Studien durchgeführt. Daher kann nicht sichergestellt werden, dass ausschließlich Patienten ohne vorherige konventionelle systemische Therapie im indirekten Vergleich berücksichtigt wurden. Ein indirekter Vergleich mit der vom G-BA definierten Population wird als Sensitivitätsanalyse nachberechnet und zum Stellungnahmeverfahren nachgereicht, da entsprechende Analysen aus den Novartis-Studien zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlagen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Subpopulation A dargestellt:

Zum Endpunkt **Todesfälle** konnte kein indirekter Vergleich berechnet werden, da in den Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2309 und M04-716 keine Todesfälle auftraten. In der Studie CAIN457A2303 kam es zu einem Todesfall während der Screening-Phase vor der ersten Studienmedikation und vor Zuteilung in die Behandlungsgruppen. In der Studie CAIN457A2308 kam es zu zwei Todesfällen. Diese traten allerdings nach dem hier relevanten Erhebungszeitpunkt (12 Wochen) auf und finden daher im indirekten Vergleich keine Berücksichtigung. Demzufolge wurde die Anzahl der Todesfälle auch nicht in der Meta-Analyse berechnet.

Anhand des **PASI** (Index zur Ermittlung des Schweregrades von Psoriasis-Erkrankungen) wurde die Verbesserung schwerwiegender Psoriasis-Symptome erhoben. Zum Endpunkt PASI-Score gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716, die für die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat herangezogen wurde, lediglich Angaben für den Zeitpunkt 16 Wochen. Rohdaten dieser Studie stehen nicht zur Verfügung. Da der PASI-Score in den Studien für Secukinumab und Placebo für den Zeitpunkt 12 Wochen aber nicht für den Zeitpunkt 16 Wochen erhoben wurde und eine Vergleichbarkeit der Daten somit nicht mehr gegeben ist, konnte in diesem Fall kein indirekter Vergleich berechnet werden.

Die dargestellten PASI Responseraten 50 %, 75 %, 90 % oder 100 % beziehen sich auf erhobene und publizierte Daten für den Zeitpunkt 12 Wochen und veranschaulichen dabei die prozentuale Verbesserung der Symptome gegenüber Therapiebeginn. Patienten erreichten unter Secukinumab zu Woche 12 statistisch signifikant häufiger eine PASI 50, 75, 90 und 100 Response als Patienten unter Placebo. Laut Leitlinie gilt eine PASI 75 Response als aktuelles Therapieziel, welches somit unter Secukinumab signifikant häufiger erreicht wurde. Eine PASI 90 Response wurde dabei mit fast vollständiger Symptomfreiheit der Haut assoziiert, während ein Patient mit einer PASI 100 Response als symptomfrei galt. Die Einzelstudienergebnisse sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt PASI 50, 75, 90 und 100 Response sind konsistent. Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse konnte bezüglich des Anteils der PASI 50, 75 und 90 Responder eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden. Eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere konnte demnach nicht nur gegenüber Placebo, sondern über indirekte Evidenz, auch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat gezeigt werden. Für die PASI 100 Response zeigte sich ein Vorteil für Secukinumab, wobei eine signifikante Überlegenheit für das Relative Risiko nicht gezeigt werden konnte.

- Secukinumab vs. Placebo (Meta-Analyse): Anteil PASI 50 Responder zu Woche 12:
  RR = 8,57 [5,60; 13,11]
- Methotrexat vs. Placebo (Studie M04-716): Anteil PASI 50 Responder zu Woche 12:
  RR = 2,06 [1,28; 3,34]
- **Secukinumab vs. Methotrexat (Indirekter Vergleich):** Anteil PASI 50 Responder zu Woche 12:
  RR = 4,16 [2,19; 7,90]
- Secukinumab vs. Placebo (Meta-Analyse): Anteil PASI 75 Responder zu Woche 12:
  RR = 17,36 [12,21; 24,68]
- Methotrexat vs. Placebo (Studie M04-716): Anteil PASI 75 Responder zu Woche 12:
  RR = 1,63 [0,79; 3,33]

- **Secukinumab vs. Methotrexat (Indirekter Vergleich):** Anteil PASI 75 Responder zu Woche 12:
  RR = 10,65 [4,78; 23,72]
- Secukinumab vs. Placebo (Meta-Analyse): Anteil PASI 90 Responder zu Woche 12:
  RR = 38,08 [20,21; 71,77]
- Methotrexat vs. Placebo (Studie M04-716): Anteil PASI 90 Responder zu Woche 12:
  RR = 1,2 [0,4; 3,66]
- **Secukinumab vs. Methotrexat (Indirekter Vergleich):** Anteil PASI 90 Responder zu Woche 12:
  RR = 31,73 [8,86; 113,61]
- Secukinumab vs. Placebo (Meta-Analyse): Anteil PASI 100 Responder zu Woche 12
  OR = 51,32 [18,64; 141,33]
  RR = 33,46 [12,50; 89,56]
  RD = 0,29 [0,23; 0,34]
- Methotrexat vs. Placebo (Studie M04-716): Anteil PASI 100 Responder zu Woche 12:
  OR = 1,47 [0,06; 36,58]
  RR = 1,46 [0,06; 35,24]
  RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
- **Secukinumab vs. Methotrexat (Indirekter Vergleich):** Anteil PASI 100 Responder zu Woche 12 (statistisch signifikant bezogen auf das OR und die RD):
  OR = 34,91 [1,21; 1.007,73]
  RR = 22,92 [0,82; 644,39]
  RD = 0,28 [0,22; 0,34]

Diese für Secukinumab positiven Ergebnisse sind unter dem Aspekt der hohen Placebo-Responseraten in der Studie M04-716 kritisch zu betrachten. Für die PASI 50-/PASI 75 und PASI 90 Response lagen diese bei 26,4 %, 15,1 % und 7,5 %. Lediglich für die PASI 100 Response, für die Secukinumab zwar vorteilhaft war, aber keine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Methotrexat gezeigt werden konnte, wird eine nachvollziehbare Placebo-Responserate von 0,0 % berichtet.

Saurat *et al.* diskutieren mehrere mögliche Faktoren, die für diese hohen Placebo-Responseraten ursächlich sein könnten. Als ein möglicher Faktor wird die Herkunft der Studienpopulation angeführt. Die Studienpopulation der Studie M04-716 war vornehmlich europäischer Herkunft. Eine andere Studie, die argumentativ herangezogen wird, zeigte bei hauptsächlich europäischer Studienpopulation bezüglich der PASI 75 Response vergleichbar hohe Placebo-Responseraten von 13 %. Ein weiterer möglicher Faktor kann die für alle Studienteilnehmer verpflichtende Folsäuresupplementierung sein. Für Patienten mit Psoriasis wurde ein mit dem Schweregrad der Erkrankung einhergehender Folsäuremangel beschrieben. Dem entgegen spricht, dass Studienteilnehmer aller Behandlungsgruppen diesem Effekt gleichermaßen ausgesetzt waren. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mussten behandlungsnaiv bezogen auf Methotrexat sein. Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Krankheitssymptomatik für Patienten ohne Methotrexat-Vorbehandlung ist laut Saurat *et al.* höher. Auch dieser Aspekt hätte einen systematischen Einfluss auf die Patienten aller Behandlungsgruppen und kann die ungewöhnlich hohen Placebo-Responseraten nicht abschließend erklären (11).

Ein weiterer Aspekt, der die Aussagekraft der PASI 90 und 100 Response beeinflusst, sind die kleinen Fallzahlen in den Placebo-Gruppen.

Der indirekte Vergleich zeigt trotz der zu berücksichtigenden Aspekte eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Ustekinumab in den PASI-Morbiditäts-Endpunkten.

Für die Endpunkte der Nutzendimension **Sicherheit** standen in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Informationen für den Zeitpunkt 16 Wochen zur Verfügung. In den Secukinumab-Studien wurden Endpunkte zur Nutzendimension Sicherheit nach 12 Wochen erhoben. Dennoch wurde diesbezüglich eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Secukinumab-Studien, die in den indirekten Vergleich eingegangen ist, berechnet. Im *Clinical Overview* des CTD von Secukinumab (12) finden sich Hinweise, dass ein potentieller Unterschied zwischen 12 und 16 Wochen bezüglich der Nutzendimension Sicherheit nicht eklatant ist und daher ein Vergleich legitim ist. In den im *Clinical Overview* des CTD dargestellten Secukinumab-Studien unterschied sich die Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der gesamten Behandlungsphase von 52 Wochen nicht von der Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der Induktionsphase (12). Desweiteren waren in der Behandlungsphase von 52 Wochen nicht mehr SOCs involviert als in der Behandlungsphase von 12 Wochen. Dennoch ist dieser Vergleich eventuell zu Ungunsten von Methotrexat verzerrt, was bei der späterern Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

Secukinumab verfügt über ein günstiges **Sicherheitsprofil** und erwies sich als gut verträglich. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen unterschied sich unter Secukinumab und unter Methotrexat nicht signifikant voneinander. Lediglich bezüglich der Inzidenz des Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied bezogen auf das RR, jedoch nicht bezogen auf das OR und die RD, zugunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden.

- Secukinumab vs. Placebo (Meta-Analyse): Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen, Woche 12 RR = 1,50 [1,23; 1,81]
- Methotrexat vs. Placebo (Studie M04-716): Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen), Woche 16: RR = 0,96 [0,66; 1,41]
- **Secukinumab vs. Methotrexat (Indirekter Vergleich):** Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen), Woche 12 versus Woche 16: RR = 1,56 [1,02; 2,39]

Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist unter dem Aspekt des Vergleiches der Ergebnisse zum Erhebungszeitpunkt 12 Wochen (Secukinumab versus Placebo) und zum Erhebungszeitpunkt 16 Wochen (Methotrexat versus Placbo), kleiner Fallzahlen (bezüglich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse) sowie der ungewöhnlich hohen Inzidenz von Infektionen und Infestationen (Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse) in der Studie M40-716 kritisch zu betrachten.

Zur Einschätzung der Lebensqualität der Patienten konnte im indirekten Vergleich die **EQ-5D VAS**, jedoch nicht die Einzeldomänen der EQ-5D Utility Items berücksichtigt werden. Zur Fremdstudie M04-716 (Methotrexat versus Placebo) wurden lediglich Angaben für die EQ-5D VAS publiziert. Rohdaten dieser Studie stehen nicht zur Verfügung. Des Weiteren wurde der Endpunkt EQ-5D in der Studie CAIN457A2223 nicht erhoben. In die Meta-Analyse gingen demnach nur die Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 ein. Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 eine statistisch signifikante Verbesserung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Placebo beobachtet werden. Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in der Meta-Analyse eine signifikante Zunahme der EQ-5D VAS, entsprechend einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, gezeigt werden. Die Einzelstudienergebnisse sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt EQ-5D VAS sind somit konsistent. Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse konnte bezüglich der EQ-5D VAS eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden. Eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität konnte demnach nicht nur gegenüber Placebo, sondern über indirekte Evidenz auch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat gezeigt werden. Auch dieses Ergebnis ist unter dem Aspekt der bereits erwähnten ungewöhnlich hohen beobachteten Wirksamkeit in dem Placebo-Arm der Studie M40-716 mit Vorsicht zu betrachten.

- Secukinumab vs. Placebo (Meta-Analyse): Veränderung des EQ-5D VAS zu Woche 12:
  Differenz = 16,97 [13,92; 20,02]
- Methotrexat vs. Placebo (Studie M04-716): Veränderung des EQ-5D VAS zu Woche 12:
  Differenz = 4,30 [-4,52; 13,12]
- **Secukinumab vs. Methotrexat (Indirekter Vergleich):** Veränderung des EQ-5D VAS zu Woche 12:
  Differenz = 12,67 [3,34; 22,00]

Zum Endpunkt **DLQI** (Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen) gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Angaben zur Änderung des DLQI. Rohdaten dieser Studie stehen nicht zur Verfügung. Responderanalysen konnten im indirekten Vergleich daher nicht berechnet werden und wurden somit auch nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt. Der DLQI wurde unter Secukinumab statistisch signifikant stärker verringert als unter Placebo, was einer stärkeren Verbesserung der Lebensqualität durch Secukinumab entspricht. Unter Secukinumab konnte zu Woche 12 in der Meta-Analyse eine statistisch signifikante Abnahme des DLQI gezeigt werden. Die Einzelstudienergebnisse sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt DLQI sind somit konsistent. Im indirekten Vergleich der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse konnte bezüglich des DLQI eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat nachgewiesen werden. Eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität konnte demnach nicht nur gegenüber Placebo, sondern über indirekte Evidenz auch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat gezeigt werden.

- Secukinumab vs. Placebo (Meta-Analyse): Mittlere Veränderung des DLQI zu Woche 12:
  Differenz = -9,78 [-11,02; -8,53]
- Methotrexat vs. Placebo (Studie M04-716): Mittlere Veränderung des DLQI zu Woche 12:
  Differenz = -1,50 [-3,58; 0,58]
- **Secukinumab vs. Methotrexat (Indirekter Vergleich):** Mittlere Veränderung des DLQI zu Woche 12:
  Differenz = -8,28 [-10,70; -5,86]

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.

Subpopulation A

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie wurden das Ausmaß und der Nachweis des Zusatznutzens, aus Mangel an direkter Evidenz, basierend auf den Ergebnissen eines indirekten Vergleiches zwischen Secukinumab und Methotrexat gezeigt.

Dazu wurden direkt vergleichende, randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, klinische, metaanalytisch zusammengefasste Studien der Evidenzstufe Ib verglichen (Eigenstudien: CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 (Secukinumab vs. Placebo); Fremdstudie M04-716 (Placebo vs. Methotrexat)). Diese Studien erlaubten aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, des Vergleichsarms, der erhobenen im Anwendungsgebiet relevanten Endpunkte und der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens.

Die auf (Eigen-)Studien- und Endpunktebene als niedrig bewerteten Verzerrungspotenziale belegen die hohe Studienqualität und Validität der Studien und der in ihnen erhobenen Endpunkte. Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der Eigenstudien ist somit hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sehr gut geeignet. Das Verzerrungspotenzial der Fremdstudie (M04-716) wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur Publikationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden konnten. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Die Studiendauer der Eigenstudien beträgt 52 Wochen. Manche Studien haben zudem Extensionsphasen, die noch nicht beendet sind (CAIN457A2308, CAIN457A2309). Die Studiendauer der Fremdstudie beträgt 16 Wochen. Für die Nutzenbewertung konnten Daten der Interimsanalysen zu Woche 12 im indirekten Vergleich berücksichtigt werden.

Um schnellstmöglich auch direkt vergleichende Evidenz für Subpopulation A zu generieren, hat Novartis zudem eine direkte Vergleichsstudie (CAIN457ADE06) zwischen Secukinumab und Fumarsäureester (Fumaderm®) gestartet.

Subpopulation B

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen und bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, wurde eine direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte klinische Prüfung (Evidenzstufe Ib) des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen. Diese erlaubt aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, des Vergleichsarms, der erhobenen, im Anwendungsgebiet relevanten Endpunkte und der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber Ustekinumab.

Die auf Studien- und Endpunktebene als niedrig bewerteten Verzerrungspotenziale belegen die hohe Studienqualität und Validität der Studie und der in ihr erhobenen Endpunkte. In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Die Studiendauer der derzeit noch laufenden Studie beträgt 104 Wochen.

Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der Studie CAIN457A2317 ist somit hoch und für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sehr gut geeignet.

Es wurden die Ergebnisse der Teilpopulation der Studienpopulation analysiert und dargestellt, die die Zulassungskriterien und die Definition der Subpopulation B gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch zur Beratungsanforderung 2014-B-127 (13) erfüllen. Die Charakteristika der analysierten Patienten in den Behandlungsarmen zeigte, dass beide Analysen vergleichbar waren.

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 Zusatznutzen für die Zielpopulation gemäß Zulassung wurde getrennt für die zwei vom G-BA definierten Subpopulationen A und B bewertet.

Subpopulation A

Aufgrund der hohen Wirksamkeit und des guten Sicherheitsprofils, über das Secukinumab verfügt, kam es während des zentralen Zulassungsverfahrens zu einer Erweiterung des Anwendungsgebiets. Somit kann Secukinumab, im Gegensatz zu anderen derzeitig in Deutschland zugelassenen Biologika, bereits für Patienten verordnet werden, die noch nicht mit konventionellen systemischen Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA vortherapiert wurden. Da die Labelerweiterung zu einem Anwendungsgebiet bei Patienten ohne bisherige konventionelle systemische Therapie zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung nicht abzusehen war, gibt es für die Subpopulation A momentan keine direkte Evidenz zum Vergleich von Secukinumab mit einer der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Daher erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens für die Subpopulation A auf Basis eines indirekten Vergleichs zwischen Secukinumab und Methotrexat. Ergebnisse aus einer orientierenden Literaturrecherche ergaben, dass für Methotrexat die bestmögliche Evidenz zur Durchführung eines indirekten Vergleichs vorliegt. Daher wurde diese Vergleichstherapie gewählt.

Um schnellstmöglich auch direkt vergleichende Evidenz für Subpopulation A zu generieren, hat Novartis zudem eine direkte Vergleichsstudie (CAIN457ADE06) zwischen Secukinumab und Fumarsäureester (Fumaderm®) gestartet.

Für die Subpopulation A (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen und zuvor mit keiner konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden) bestehen ein medizinischer Nutzen und ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat.

Secukinumab war der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat hinsichtlich der PASI 50, PASI 75 und PASI 90 Response zu Woche 12 signifikant und klinisch relevant überlegen (PASI 100 Response: überlegen ohne Signifikanznachweis). Der PASI-Score bildet Symptome der Psoriasis gut ab. Die Ergebnisse zeigen somit einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Methotrexat im Hinblick auf die Morbidität.

Secukinumab verfügt über ein günstiges Sicherheitsprofil und erweist sich als gut verträglich. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen unterschieden sich unter Secukinumab und unter Methotrexat nicht signifikant voneinander. Lediglich bezüglich der Inzidenz der Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (Infektionen und Infestationen) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat gezeigt.

Ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Methotrexat bezüglich der Lebensqualität der Patienten zeigte sich in statistisch signifikant besseren Ergebnissen des EQ-5D VAS und des DLQI.

Tabelle 4-367: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte; Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und zuvor mit keiner konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und zuvor mit keiner konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden	
Endpunkt	**Zusatznutzen Secukinumab vs. Methotrexat**
Mortalität[a]	Endpunkt konnte im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden.
Morbidität[b, c]	
PASI	
1. PASI 50 Response zu Woche 12	+
2. PASI 75 Response zu Woche 12	+
3. PASI 90 Response zu Woche 12	+
4. PASI 100 Response zu Woche 12	=
Unerwünschte Ereignisse[d]	
5. UE zu Woche 12 bzw. Woche 16	=
6. SUE zu Woche 12 bzw. Woche 16	=
7. Abbruch wegen UE zu Woche 12 bzw. Woche 16	=
8. Gesamtheit aufgetretener UE (Infektionen und Infestationen) zu Woche 12 bzw. Woche 16	-

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und zuvor mit keiner konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden

Endpunkt	Zusatznutzen Secukinumab vs. Methotrexat
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[e, f]	
EQ-5D	
9. EQ-5D VAS zu Woche 12	+
DLQI	
10. DLQI-Score zu Woche 12	+

a: Zum Endpunkt Mortalität (Anzahl der Todesfälle) konnte kein indirekter Vergleich berechnet werden, da in den Studien CAIN457A2223, CAIN457A2302, CAIN457A2309 und M04-716 keine Todesfälle auftraten. In der Studie CAIN457A2303 kam es zu einem Todesfall während der Screening-Phase vor der ersten Studienmedikation und vor Zuteilung in die Behandlungsgruppen. In der Studie CAIN457A2308 kam es zu zwei Todesfällen. Diese traten allerdings nach dem hier relevanten Erhebungszeitpunkt (12 Wochen) auf und finden daher im indirekten Vergleich keine Berücksichtigung. Demzufolge wurde die Anzahl der Todesfälle auch nicht in der Meta-Analyse berechnet.

b: Zum Endpunkt PASI-Score gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716, die für die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat herangezogen wurde, lediglich Angaben für den Zeitpunkt 16 Wochen. Rohdaten dieser Studie standen nicht zur Verfügung. Da der PASI-Score in den Studien für Secukinumab und Placebo für den Zeitpunkt 12 Wochen aber nicht für den Zeitpunkt 16 Wochen erhoben wurde und eine Vergleichbarkeit der Daten somit nicht mehr gegeben ist, konnte in diesem Fall kein indirekter Vergleich berechnet werden. Demzufolge wurde der PASI-Score auch nicht in der Meta-Analyse berechnet.

c: Da die Operationalisierung der Endpunkte IGA mod 2011 und PGA nicht miteinander vergleichbar sind, wurden diese Endpunkt nicht im indirekten Vergleich berücksichtigt.

d: Für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit standen in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Informationen für den Zeitpunkt 16 Wochen zur Verfügung. In den Secukinumab-Studien wurden Endpunkte zur Nutzendimension Sicherheit nach 12 Wochen erhoben. Dennoch wurde diesbezüglich eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Secukinumab-Studien, die in den indirekten Vergleich eingegangen ist, berechnet. Im *Clinical Overview* des CTD von Secukinumab (12) finden sich Hinweise, daß ein potentieller Unterschied zwischen 12 und 16 Wochen bezüglich der Nutzendimension Sicherheit nicht eklatant ist und daher ein Vergleich legitim ist. In den im *Clinical Overview* des CTD dargestellten Secukinumab-Studien unterschied sich die Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der gesamten Behandlungsphase von 52 Wochen nicht von der Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der Induktionsphase (12). Desweiteren waren in der Behandlungsphase von 52 Wochen nicht mehr SOCs involviert als in der Behandlungsphase von 12 Wochen. Dennoch ist dieser Vergleich eventuell zu Ungunsten von Methotrexat verzerrt, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

e: Zum Endpunkt EQ-5D gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 (Methotrexat versus Placebo) lediglich Angaben für die EQ-5D VAS. Rohdaten dieser Studie standen nicht zur Verfügung. Die Einzelfragen konnten im indirekten Vergleich daher nicht berücksichtigt werden und wurden demzufolge auch nicht in der Meta-Analyse berechnet. Desweiteren wurde der Endpunkt EQ-5D nicht in der Studie CAIN457A2223 erhoben. In die Meta-Analyse gingen demnach nur die Studien CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 und CAIN457A2309 ein.

f: Zum Endpunkt DLQI gab es in den Publikationen zur Fremdstudie M04-716 lediglich Angaben zur Änderung des DLQI. Rohdaten dieser Studie standen nicht zur Verfügung. Responderanalysen konnten im indirekten Vergleich daher nicht berücksichtigt werden und wurden somit auch nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt.

Signifikanzbeurteilung:

Ist der Wert „1,00“ nicht im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „1,00“ im Konfidenzintervall des OR/RR enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und zuvor mit keiner konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden	
Endpunkt	**Zusatznutzen Secukinumab vs. Methotrexat**
Ist der Wert „0“ nicht im Konfidenzintervall der RD oder der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch signifikant bezeichnet. Ist der Wert „0“ im Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz enthalten, wird der Effekt als statistisch nicht signifikant bezeichnet.	
+ Secukinumab signifikant überlegen (Der Wert „1,00“ ist nicht im Konfidenzintervall des RR enthalten)	
= kein Unterschied zwischen Secukinumab und Methotrexat (RR = 1, oder keine Signifikanz)	
- Secukinumab signifikant unterlegen (Der Wert „1,00“ ist im Konfidenzintervall des RR enthalten)	

Subpopulation B

Für die Subpopulation B (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen und bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin und Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden) bestehen ein medizinischer Nutzen und ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab.

Secukinumab war der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab hinsichtlich des PASI-Scores, der PASI 75, PASI 90 und PASI 100 Response (PASI 100 Response statistisch signifikant im OR und RD), der Zeit bis zur PASI 75 und PASI 90 Response zu Woche 24 signifikant überlegen. Der PASI bildet schwerwiegende Symptome der Psoriasis gut ab. Die Ergebnisse zeigen somit einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab im Hinblick auf die Morbidität.

Da der DLQI in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben wurde, wurden im Dossier Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt. Ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab bezüglich der Lebensqualität der Patienten zeigte sich in signifikant besseren Ergebnissen des DLQI-Scores sowie bei den DLQI 0 oder 1 Respondern zu Woche 16.

Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Alter, Geschlecht oder Krankheitsschwere der Patienten oder Ländereffekte erscheint unwahrscheinlich. Somit besteht der beträchtliche Zusatznutzen von Secukinumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Tabelle 4-368: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte; Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden	
Endpunkt	**Zusatznutzen Secukinumab vs. Ustekinumab**
Mortalität	Es sind keine Todesfälle aufgetreten
Morbidität	
PASI	
11. PASI-Score zu Woche 24	+
12. PASI 75 Response zu Woche 24	+
13. PASI 90 Response zu Woche 24	+
14. PASI 100 Response zu Woche 24	(+)
15. Krankheitsschübe zu Woche 24	=
16. Zeit bis zur PASI 75 Response bis Woche 24	+
17. Zeit bis zur PASI 90 Response bis Woche 24	+
IGA mod 2011	
18. IGA mod 2011 Score zu Woche 24	=
19. IGA mod 2011 0 oder 1 Response zu Woche 24	=
Unerwünschte Ereignisse	
20. UE zu Woche 24	=
21. SUE zu Woche 24	=
22. Abbruch wegen UE zu Woche 24	=
23. Gesamtheit aufgetretener UE zu Woche 24	=
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EQ-5D[a]	
24. EQ-5D Items 1,2, 4, 5 zu Woche 16	=
25. EQ-5D Item 3[b] zu Woche 16	(+)
26. EQ-5D Index zu Woche 16	=
27. EQ-5D VAS zu Woche 16	=
DLQI[a]	
28. DLQI-Score zu Woche 16	+
29. DLQI 0 oder 1 Responder zu Woche 16	+

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden	
Endpunkt	**Zusatznutzen Secukinumab vs. Ustekinumab**
Psoriasis-Tagebuch	
30. Schmerz zu Woche 24	=
31. Juckreiz zu Woche 24	=
32. Schuppung zu Woche 24	=
a: Der EQ-5D und der DLQI wurden in der CAIN457A2317-Studie nicht zu Woche 24 erhoben. Daher werden Ergebnisse zu Woche 16 dargestellt.	
b: Beim EQ-5D Item 3 zeigten die Patienten mit Verbesserung einen signifikanten Unterschied zugunsten von Secukinumab. Für Patienten mit Verschlechterung zeigte sich bezogen auf das RR kein Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab.	
+ Secukinumab signifikant besser als Ustekinumab ($p < 0,05$)	
(+) Secukinumab tendenziell besser als Ustekinumab ($p \geq 0,05$ und $p < 0,10$)	
= kein Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab ($p \geq 0,10$)	
(-) Secukinumab tendenziell schlechter als Ustekinumab ($p \geq 0,05$ und $p < 0,10$)	
- Secukinumab signifikant schlechter als Ustekinumab ($p < 0,05$)	

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 4-369: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Subpopulation A: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie	beträchtlich
Subpopulation B: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.	beträchtlich

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.

Da für die Subpopulation A keine direkten Vergleichsstudien zur Beurteilung des therapeutischen Zusatznutzens von Secukinumab mit den vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zur Verfügung stehen, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher angewandt (44). Dazu wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat gewählt, da für Methotrexat die bestmögliche Evidenz zur Durchführung eines indirekten Vergleichs vorlag.

Die systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche für Studien für einen indirekten Vergleich wurde, wie in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschrieben, durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A und Anhang 4-B beschrieben.

Für Secukinumab-Studien standen nur Studien mit den Vergleichstherapien Placebo, Etanercept oder Ustekinumab zur Durchführung des indirekten Vergleichs zur Verfügung. Daher konnten nur diese Vergleichstherapien als mögliche Brückenkomparatoren gewählt werden. Diese wurden sowohl in den Suchkriterien der bibliographischen Literaturrecherche als auch in der Studienregistersuche berücksichtigt. Da für Methotrexat-Studien jedoch nur Placebo-kontrollierte Studien identifiziert werden konnten, wurde Placebo als Brückenkomparator gewählt.

Die Studien CAIN457A2223 (9), CAIN457A2302 (NCT01365455) (45), CAIN457A2303 (NCT01358578) (45), CAIN457A2308 (NCT01555125) (46) und CAIN457A2309 (NCT01636687) (47) sind für eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse hinsichtlich der Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit methodisch geeignet (Abschnitt 4.2.5.3). Für den indirekten Vergleich mit den metaanalytischen Ergebnissen wurde die Studie M04-716 (NCT00235820) (10, 11) identifiziert.

Daher wurden nur randomisierte kontrollierte Studien zur Bewertung herangezogen. Die Studien weisen eine hohe Studienqualität und Evidenzstufe auf und sind somit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch einen indirekten Vergleich geeignet.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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. Aufgrund der vorliegenden direkten und indirekten Evidenz auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien wurden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen vorgelegt.

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. Es liegen Daten aus direkter Evidenz und indirekter Evidenz vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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. Im vorliegenden Dossier werden keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quellen
CAIN457A2317 NCT02074982	Studienprotokoll (1) Studienbericht (2) Registerbericht (48)

Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Quellen
CAIN457A2223 NCT01537432	Studienbericht (9) Registerbericht (55)
CAIN457A2302 NCT01365455	Studienbericht (7) Registerbericht (57) Publikation (45, 81)
CAIN457A2303 NCT01358578	Studienbericht (5) Registerbericht(60) Publikation (45, 81)
CAIN457A2308 NCT01555125	Studienbericht (6) Registerbericht (64) Publikation (46)
CAIN457A2309 NCT01636687	Studienbericht (8) Registerbericht (68) Publikation (47)
M04-716 NCT00235820	Registerbericht(72) Publikationen (10, 11)

4.7 Referenzliste

1. Novartis - Global Medical Affairs. A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis. Clinical Trial Protocol CAIN457A2317. 2014.

2. Novartis - Global Medical Affairs. A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR). Primary Endpoint Clinical Study Report. 2015.

3. Novartis - Clinical Development. A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis. RAP Module 3 – Detailed Statistical Methodology Amendment 1. 2014.

4. Novartis - Clinical Development. A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis. RAP Module 3 – Detailed Statistical Methodology Amendment 2. 2014.

5. Novartis - Clinical Development. A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutanious secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. . FIXTURE - Full year Investigative eXamination of secukinumab vs eTanercept Using 2 dosing Regimens to determine Efficacy in psoriasis. Full Clinical Study Report. 2013.

6. Novartis - Clinical Development. A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis:. First study of SEcukinumAb in pre-filled syringes in subjecTs with chronic plaqUe-type psoriasis: REsponse at 12 weeks (FEATURE). Full Clinical Study Report. 2014.

7. Novartis - Clinical Development. A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. Efficacy of Response And Safety of 2 Fixed Secukinumab Regimens in Psoriasis (ERASURE). Full Clinical Study Report. 2013.

8. Novartis - Clinical Development. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors to demonstrate efficacy after 12 weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis. Judging the Efficacy of SecUkinumab in Patients With Psoriasis using Autoinjector: a Clinical Trial EvalUating Treatment REsults (JUNCTURE). Full Clinical Study Report. 2014.

9. Novartis Institutes for Biomedical Research. Phase II randomized double blinded placebo controlled, multiple-dose regimen study to assess the rate of histological clearance and effect on molecular pathways as well as on biomarkers of 12 months secukinumab 300 mg s.c. treated patients with chronic plaque-type psoriasis. Multiple-dose Regimen Study to Assess Effect of 12 Months of Secukinumab Treatment on Skin Response and Biomarkers in Psoriasis Patients. Interim Clinical Study Report. 2013.

10. Revicki DW, M.K. ; Saurat, J.-H.; Papp, K.A.; Ortonne, J.-P.; Sexton, C.; and Camez, A. . Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Journal Compilation; British Association of Dermatologists; British Journal of Dermatology. 2007.

11. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). The British journal of dermatology. 2008;158(3):558-66.

12. Novartis - Clinical Development. 2.5 Clinical Overview in moderate to severe plaque psoriasis. 2013.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-127. 2015.

14. Nast A. BW, Mrowietz U., Ockenfels HM., Philipp S., Reich K., Rosenbach T., Sammain A.,Schlaeger M., Sebastian M., Sterry W., Streit V., Augustin M., Erdmann R., Klaus J., Koza J., Müller S., Orzechowski HD, Rosumeck S., Schmid-Ott G., Weberschock T., Rzany B.,. Leilinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. 2011.

15. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand: 09/2013). 2013.

16. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Stelara® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02/2014). 2014.

17. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 25 mg Fertigspritze (Stand: 01/2014). 2014.

18. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 06/2013). 2013.

19. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® (Stand: 01/2015). 2015.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 4.1. 2013.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanfoderungen 2013-B-080, 2013-B-081, 2013-B-082 und 2013-B-083 (Secukinumab zur Behandlung der Spondylitis (2013-B-080), der Psoriasis-Arthritis (2013-B-081), der Uveitis (2013-B-082) sowie der Plaque-Psoriasis (2013-B-B-083)). 2014.

22. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE - THE EXTENT OF POPULATION EXPOSURE TO ASSESS CLINICAL SAFETY FOR DRUGS INTENDED FOR LONG-TERM TREATMENT OF NON-LIFE-THREATENING CONDITIONS E1. 1994.

23. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978;157(4):238-44.

24. 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.

25. Gutknecht M. AM, Rustenbach SJ., Schäfer I.,. Bewertung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) als patientenrelevantes Nutzenmaß in der Psoriasis-Therapie. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (DKVF) Berlin.

26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. 2004.

27. 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).

28. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Dermatology. 2008;216(3):260-70.

29. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2014.

30. 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.

31. Augustin M. Versorgung der Psoriasis in Deutschland - Fakten 2014. 2014.

32. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D, investigators IDIMPRoVE. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. Acta dermato-venereologica. 2012;92(3):299-303.

33. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. Health and quality of life outcomes. 2006;4:71.

34. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clinical and experimental dermatology. 1994;19(3):210-6.

35. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? The Journal of investigative dermatology. 2005;125(4):659-64.

36. von Usslar K. Entwicklung der Items für den Fragebogen "Patient Benefit Index 2.0" zu patientenrelevanten Therapiezielen und -nutzen. Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen. 2012.

37. Feuerhahn J, Blome C, Radtke M, Augustin M. Validation of the patient benefit index for the assessment of patient-relevant benefit in the treatment of psoriasis. Archives of dermatological research. 2012;304(6):433-41.

38. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2014;12(1):48-57.

39. Lebwohl M, Swensen AR, Nyirady J, Kim E, Gwaltney CJ, Strober BE. The Psoriasis Symptom Diary: development and content validity of a novel patient-reported outcome instrument. International journal of dermatology. 2013;53(6):714-22.

40. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Archives of dermatological research. 2011;303(1):1-10.

41. Novartis. Zusatzanalysen_Ergebnisse für alle Endpunkte und Subgruppenanalysen (SECUKINUMAB/Cosentyx® AIN457A2317 (CLEAR) AMNOG Analysis Full combined document - Sensitivity Analysis 1). 2015.

42. Novartis. Zusatzanalysen_Ergebnisse für alle Endpunkte und Subgruppenanalysen (SECUKINUMAB/Cosentyx® AIN457A2317 (CLEAR) AMNOG Analysis Full combined document - Sensitivity Analysis 2). 2015.

43. Novartis. Zusatzanalysen_Ergebnisse für alle Endpunkte und Subgruppenanalysen (SECUKINUMAB/Cosentyx® AIN457A2317 (CLEAR) AMNOG Analysis Full combined document - Primary Analysis). 2015.

44. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of clinical epidemiology. 1997;50(6):683-91.

45. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. The New England journal of medicine. 2014;371(4):326-38.

46. Blauvelt A. P, J.C., Gottlieb, A.B., Kingo, K., Sofen, H., Ruer-Mulard, M., Singh, V., Pathan, R., Papavassilis, C., Cooper, S. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). 2015.

47. Paul C, Lacour, J.-P., Tedremets, L., Kreutzer, K., Jazayeri, S., Adams, S., Guindon, C., You, R., Papavassilis, C., . Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). European Academy of Dermatology and Venereology. 2014.

48. Novartis. NCT02074982 (clinicaltrials.gov). Efficacy of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Patients With Plaque-type Psoriasis. 2015.

49. Novartis. EUCTR2013-003434-32-NL (ICTRP). A long-term study of the efficacy and safety of secukinumab compared with ustekinumab in adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis. 2015.

50. Novartis. 2013-003434-32 (PharmNet.Bund). A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis. 2015.

51. Novartis. 2013-003434-32 (EU-CTR). A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab. 2015.

52. Novartis. Zusatzanalysen_Subgruppenanalysen von der Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (SECUKINUMAB/Cosentyx® AIN457A2317 (CLEAR) AMNOG Analysis - Subgroup analysis of Relevant Adverse Events - Primary Analysis). 2015.

53. Novartis. Zusatzanalysen_Subgruppenanalysen von der Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (SECUKINUMAB/Cosentyx® AIN457A2317 (CLEAR) AMNOG Analysis - Subgroup analysis of Relevant Adverse Events - Sensitivity Analysis 1). 2015.

54. Novartis. Zusatzanalysen_Subgruppenanalysen von der Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse (SECUKINUMAB/Cosentyx® AIN457A2317 (CLEAR) AMNOG Analysis - Subgroup analysis of Relevant Adverse Events - Sensitivity Analysis 2). 2015.

55. Novartis. NCT01537432 (clinicaltrials.gov). Multipledose Regimen Study to Assess Effect of 12 Months of Secukinumab Treatment on Skin Response and Biomarkers in Psoriasis Patients. 2015.

56. Novartis. NCT01537432 (ICTRP). Multipledose Regimen Study to Assess Effect of 12 Months of Secukinumab Treatment on Skin Response and Biomarkers in Psoriasis Patients. 2015.

57. Novartis. NCT01365455 (clinicaltrials.gov). Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaquetype Psoriasis for up to 1 Year (ERASURE). 2015.

58. Novartis. EUCTR2010-023512-13-LV (ICTRP). Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaquetype Psoriasis for up to 1 Year (ERASURE). 2015.

59. Novartis. EUCTR2010-023512-13 (EU-CTR). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the saftey, tolerability and lo.... 2015.

60. Novartis. NCT01358578 (clinicaltrials.gov). Safety and Efficacy of Secukinumab Compared to Etanercept in Subjects With Moderate to Severe, Chronic Plaque-Type Psoriasis (FIXTURE). 2015.

61. Novartis. EUCTR2010-022228-66-DE (ICTRP). Safety and Efficacy of Secukinumab Compared to Etanercept in Subjects With Moderate to Severe, Chronic Plaque-Type Psoriasis (FIXTURE). 2015.

62. Novartis. 2010-022228-66 (PharmNet.Bund). A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to sever chronic plaque-type psoriasis. 2015.

63. Novartis. 2010-022228-66 (EU-CTR). A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanerce…. 2015.

64. Novartis. NCT01555125 (clinicaltrials.gov). First Study of Secukinumab in Prefilled Syringes in Subjects With Chronic Plaquetype Psoriasis: Response at 12 Weeks (FEATURE). 2015.

65. Novartis. NCT01555125 (ICTRP). First Study of Secukinumab in Prefilled Syringes in Subjects With Chronic Plaquetype Psoriasis: Response at 12 Weeks (FEATURE). 2015.

66. Novartis. 2011-006057-28 (PharmNet.Bund). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis. 2015.

67. Novartis. 2011-006057-28 (EU-CTR). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety… 2015.

68. Novartis. NCT01636687 (clinicaltrials.gov). Judging the Efficacy of Secukinumab in Patients With Psoriasis Using AutoiNjector: a Clinical Trial Evaluating Treatment Results (JUNCTURE). 2015.

69. Novartis. NCT01636687 (ICTRP). Judging the Efficacy of Secukinumab in Patients With Psoriasis Using AutoiNjector: a Clinical Trial Evaluating Treatment Results (JUNCTURE). 2015.

70. Novartis. 2012-002609-22 (PharmNet.Bund). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis. 2015.

71. Novartis. 2012-002609-22 (EU-CTR). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tol…2015.

72. Abbott. NCT00235820 (clinicaltrials.gov). Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (CHAMPION). 2015.

73. Abbott. EUCTR2004-004602-25-DE (ICTRP). A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. 2015.

74. Abbott. 2004-004602-25 (PharmNet.Bund). A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. 2015.

75. Abbott. 2004-004602-25 (EU-CTR). A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in Subjects with Moderate to Severe… 2015.

76. Novartis Pharma GmbH. Analysen indirekter Vergleich. 2015.

77. Novartis. CAIN457A2308 Zusatzanalysen zur EQ-5D VAS Tabelle 14.2-14.1/14.2-15.1. 2015.

78. Novartis. CAIN457A2309 Zusatzanalysen zur EQ-5D VAS Tabelle 14.2-14.1/14.2-15.1. 2015.

79. Novartis. CAIN457A2308 Zusatzanalysen zum DLQI - Tabelle 14.2-9.1. 2015.

80. Novartis. CAIN457A2309 Zusatzanalysen zum DLQI - Tabelle 14.2-9.1. 2015.

81. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials-Supplementary Appendix. 2014.

82. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(1):41-7.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE/MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations March 05, 2015 /MEDLINE Daily Update March 05, 2015
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.03.2015
Zeitsegment	1946 bis Januar Woche 1, 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (82) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	secukinumab.mp.	82
2	ain457.mp.	9
3	(ain adj “457”).mp.	2
4	DLG4EML025.rn.	29
5	th17*.mp.	8015
6	exp interleukin 17/	6094
7	il17*.mp.	1329
8	(interleukin* adj “17*“).mp.	6957
9	(il adj “17“).mp.	8065
10	(il adj “17a“).mp.	2387
11	or/1-10	15122
12	exp psoriasis/	30369
13	psoria*.mp.	38910
14	pustulo*.mp.	2186
15	or/12-14	40341
16	randomized controlled trial.pt.	387371
17	randomized.mp.	590959
18	placebo.mp.	164245
19	or/16-18	641404
20	11 and 15 and 19	57

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.03.2015
Zeitsegment	1974 bis 06.03.2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (82) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	secukinumab.mp.	438
2	ain457.mp.	55
3	(ain adj “457”).mp.	110
4	th17*.mp.	16584
5	exp interleukin 17/	17548
6	il17*.mp.	1916
7	(interleukin* adj “17*“).mp.	18582
8	(il adj “17“).mp.	14231
9	(il adj “17a“).mp.	4194
10	exp secukinumab/	423
11	875356-44-8.rn.	303
12	875356-43-7.rn.	303
13	exp interleukin 17a/	17548
14	or/1-13	31922
15	exp psoriasis/	52782
16	psoria*.mp.	64988
17	pustulo*.mp.	4167
18	or/15-17	68262
19	random*.tw.	954206
20	placebo*.mp.	346373
21	double-blind*.tw.	154293
22	or/19-21	1173690
23	14 and 18 and 22	381

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2015	
Zeitsegment	1991 bis Februara 2015	
Suchfilter	kein Filter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	secukinumab.mp.	49
2	ain457.mp.	7
3	(ain adj “457”).mp.	0
4	th17*.mp.	79
5	exp interleukin 17/	42
6	il17*.mp.	14
7	(interleukin* adj “17*“).mp.	178
8	(il adj “17“).mp.	136
9	(il adj “17a“).mp.	63
10	or/1-9	293
11	psoria*.mp.	3423
12	pustulo*.mp.	59
13	or/11-12	3456
14	10 and 13	64

Datenbankname	PUBMED	
Suchoberfläche	PUBMED	
Datum der Suche	09.03.2015	
Zeitsegment	ab 2014	
Suchfilter	kein Filter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Secukinumab	88
2	ain457	89
3	ain-457	89
4	„ain-457“	2
5	th17*	7944
6	il17*	1327
7	il-17*	9926
8	“il-17*”	8111
9	“interleukin 17*”	6664
10	interleukin-17*	6833
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	15154
12	psoria*	39498
13	pustulo*	2118
14	#12 OR #13	40875
15	#11 AND #14	810
16	#15 AND 2014/01/01:2015/03/09[edat]	235
17	#15 AND Publication date from 2014/01/01	261
18	#16 OR #17	269

Insgesamt konnten am 09.03.2015 für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 771 Treffer identifiziert werden.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	10.03.2015	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	kein Filter verwendet	
#*	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	CCTR93; ME60; EM74	51.176.828
2	CCTR93	835.648
3	FT=SECUKINUMAB	47
4	FT=COSENTYX	0
5	FT=(AIN457 OR AIN 457 OR L04AC10)	7
6	3 TO 5	50
7	CT=METHOTREXATE	3.867
8	FT=METHOTREXAT#	5.216
9	FT=(AMETHOPTERIN OR MEXATE)	12
10	FT=(MTX OR L04AX03 OR L01BA01)	1.408
11	7 TO 10	5.316
12	CT=PSORIASIS	1.987
13	FT=PSORIAS#S	3.187
14	FT=PASI	542
15	12 TO 14	3.194
16	6 AND 15	23
17	**16 AND PY> =1993**	**23****
18	11 AND 15	171
19	18 AND PY> =1993	153
20	**19 NOT 17**	**149****
*: Die Nummern der Suchschritte beziehen sich auf die vollständige Suchstrategie mit Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 51.176.828 Treffer) **: Anzahl der Treffer für Secukinumab (Suchschritt 17) bzw. Methotrexat (Suchschritt 20)		

Datenbankname	MEDLINE (ME60)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	10.03.2015
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (82) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#*	Suchbegriffe	Ergebnis
21	ME60	24.684.763
22	TE=SECUKINUMAB	28
23	FT=SECUKINUMAB	88
24	FT=COSENTYX	1
25	FT=(AIN457 OR AIN 457 OR L04AC10)	12
26	22 TO 25	90
27	CT=METHOTREXATE	32.182
28	TE=METHOTREXATE	32.182
29	FT=METHOTREXAT#	44.170
30	FT=(AMETHOPTERIN OR MEXATE)	395
31	FT=(MTX OR L04AX03 OR L01BA01)	9.335
32	27 TO 31	45.357
33	CT=PSORIASIS	27.287
34	FT=PSORIAS#S	35.203
35	FT=PASI	1.557
36	33 TO 35	35.252
37	26 AND 36	43
38	32 AND 36	2.127
39	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	88.461
40	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	382.840
41	CT=CLINICAL TRIALS, CONTROLLED AS TOPIC	4.985
42	CT=CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED	94.790
43	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	4.985
44	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED	94.790
45	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	94.790
46	CT=RANDOMIZATION	81.817
47	CT=DOUBLE BLIND STUDY	127.113
48	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	23.296
49	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	9.366
50	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	978

Datenbankname	MEDLINE (ME60)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	10.03.2015	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (82) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
51	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	5.962
52	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	6.541
53	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	227
54	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 2 AS TOPIC	0
55	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 3 AS TOPIC	6.541
56	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 4 AS TOPIC	227
57	CT=CLINICAL TRIAL# AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6.266
58	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	63.027
59	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	42.290
60	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.387.793
61	(48 TO 59) AND 60	32.669
62	(39 TO 47) OR 61	641.921
63	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	382.840
64	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	397.737
65	PLACEBO/(TI; AB; CT)	165.084
66	63 TO 65	643.434
67	37 AND 62	12
68	37 AND 66	14
69	67 OR 68	14
70	69 AND PY> =1993	14
71	**70 AND LA=(ENGL; GERM)**	**14****
72	38 AND 62	130
73	38 AND 66	161
74	72 OR 73	181
75	74 AND PY> =1993	159
76	75 AND LA=(ENGL; GERM)	152
77	**76 NOT 71**	**152****

Datenbankname	MEDLINE (ME60)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	10.03.2015
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (82) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
*: Die Nummern der Suchschritte beziehen sich auf die vollständige Suchstrategie mit Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 51.176.828 Treffer) **: Anzahl der Treffer für Secukinumab (Suchschritt 71) bzw. Methotrexat (Suchschritt 77)	

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	10.03.2015
Zeitsegment	1974 bis 19.01.2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (82) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#*	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
78	EM74	25.656.417
79	CT=SECUKINUMAB	445
80	TE=SECUKINUMAB	303
81	FT=SECUKINUMAB	412
82	FT=COSENTYX	1
83	FT=(AIN457 OR AIN 457 OR L04AC10)	141
84	79 TO 83	467
85	FT=METHOTREXAT#/(TI; AB)	46.361
86	FT=(AMETHOPTERIN OR MEXATE)	430
87	FT=(MTX OR L04AX03 OR L01BA01)	15.508
88	85 TO 87	50.061
89	CT=PSORIASIS	43.802
90	FT=PSORIAS#S	53.202
91	CT="PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX"	1.006
92	CT=PSORIASIS AREA SEVERITY INDEX	1.006
93	CT=PSORIASIS SEVERITY INDEX	464
94	FT=PASI	2.969
95	89 TO 94	53.327
96	84 AND 95	266
97	88 AND 95	2.746
98	CT=CLINICAL TRIAL, CONTROLLED	200.449
99	CT=CONTROLLED TRIAL,RANDOMIZED	369.412
100	CT=RANDOMISED CONTROLLED TRIAL	369.412
101	CT=OPEN STUDY	18.567
102	CT=OPEN-LABEL STUDY	18.567
103	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	13.347
104	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	13.730
105	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	539
106	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 2	46.523
107	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 3	19.588

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	10.03.2015	
Zeitsegment	1974 bis 19.01.2015	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (82) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
108	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 4	1.743
109	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	13.347
110	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	13.730
111	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	539
112	CT=CLINICAL TRIAL# AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	4.792
113	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	111.173
114	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	55.883
115	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	5.552.544
116	(103 TO 114) AND 115	74.722
117	(98 TO 102) OR 116	473.658
118	RANDOM?/(TI; AB)	955.518
119	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	343.070
120	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	154.915
121	118 TO 120	1.170.552
122	96 AND 117	92
123	96 AND 121	141
124	122 OR 123	158
125	124 NOT SU=MEDLINE	157
126	125 AND PY> =1993	157
127	126 AND LA=(ENGL; GERM)	157
128	97 AND 117	244
129	97 AND 121	457
130	128 OR 129	503
131	130 NOT SU=MEDLINE	486
132	131 AND PY> =1993	468
133	132 AND LA=(ENGL; GERM)	459
134	133 NOT 127	448
135	CCTR93; ME60; EM74	51.176.828
136	17 OR 20 OR 71 OR 77 OR 127 OR 134	943
137	check duplicates: unique in s=136	673

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	10.03.2015	
Zeitsegment	1974 bis 19.01.2015	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (82) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
138	127 AND 137	138
139	134 AND 137	270
140	**138 AND RD< =13.02.2015**	**129****
141	**138 AND RD> 13.02.2015**	**9****
142	**139 AND RD< =13.02.2015**	**269****
143	**139 AND RD> 13.02.2015**	**1****
*: Die Nummern der Suchschritte beziehen sich auf die vollständige Suchstrategie mit Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 51.176.828 Treffer) **: Anzahl der Treffer für Secukinumab (Suchschritt 140 und 141) bzw. Methotrexat (Suchschritt 142 und 143)		

Insgesamt konnten am 10.03.2015 für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 746 Treffer identifiziert werden.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	09.03.2015
Suchstrategie	(Secukinumab OR Cosentyx OR AIN457) [SEARCH TERMS] AND ("Phase 2" OR "Phase 3" OR "Phase 4") [PHASE]
Treffer	67

Studienregister	WHO – ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	09.03.2015
Suchstrategie	(Secukinumab OR Cosentyx OR AIN457) [SEARCH TERMS]
Treffer	83

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	09.03.2015
Suchstrategie	(Secukinumab OR Cosentyx OR AIN457) [ALL FIELDS] AND ("Phase Two" OR "Phase Three" OR "Phase Four") [PHASE]
Treffer	55

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	09.03.2015
Suchstrategie	(Secukinumab) [TITLE OR TEXTFELDER OR ACTIVE SUBSTANCE OR PRODUCT NAME/CODE] OR (AIN457) [TITLE OR TEXTFELDER OR ACTIVE SUBSTANCE OR PRODUCT NAME/CODE] OR (Cosentyx) [TITLE OR TEXTFELDER OR ACTIVE SUBSTANCE OR PRODUCT NAME/CODE] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [TRIAL PHASE]
Treffer	41

Insgesamt konnten 246 Treffer und nach Ausschluss von Dublikaten 75 Treffer identifiziert werden.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Secukinumab

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.03.2015
Suchstrategie	(Secukinumab OR Cosentyx OR AIN457 OR L04AC10) [SEARCH TERMS] AND (Psoriasis OR PASI OR Psorias) [Conditions] AND ("Phase 2" OR "Phase 3" OR "Phase 4") [PHASE]
Treffer	33

Studienregister	WHO – ICTRP – 1
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23.03.2015
Suchstrategie	(Secukinumab AND Psoriasis OR PASI OR Psorias) [Suchschlitz]
Treffer	50

Studienregister	WHO - ICTRP- 2
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23.03.2015
Suchstrategie	(Cosentyx AND Psoriasis OR PASI OR Psorias) [Suchschlitz]
Treffer	24

Studienregister	WHO - ICTRP- 3
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23.03.2015
Suchstrategie	(AIN457 AND Psoriasis OR PASI OR Psorias) [Suchschlitz]
Treffer	40

Studienregister	WHO - ICTRP- 4
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23.03.2015
Suchstrategie	(L04AC10 AND Psoriasis OR PASI OR Psorias) [Suchschlitz]
Treffer	24

In den vier Suchen im Studienienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal konnten 138 Treffer und nach Ausschluss von Dublikaten 53 Treffer identifiziert werden.

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	23.03.2015
Suchstrategie	(Secukinumab OR Cosentyx OR AIN457 OR L04AC10) [Suchschlitz] AND (Psoriasis OR PASI OR Psorias) [Suchschlitz] AND ("Phase Two" OR "Phase Three" OR "Phase Four") [PHASE]
Treffer	25

Studienregister	PharmNet.Bund – 1
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	23.03.2015
Suchstrategie	(Psoriasis OR PASI OR Psorias AND Secukinumab) [TEXTFELDER] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [TRIAL PHASE]
Treffer	14

Studienregister	PharmNet.Bund- 2
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	23.03.2015
Suchstrategie	(Psoriasis OR PASI OR Psorias AND Cosentyx [TEXTFELDER] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [TRIAL PHASE]
Treffer	0

Studienregister	PharmNet.Bund- 3
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	23.03.2015
Suchstrategie	(Psoriasis OR PASI OR Psorias AND AIN457) [TEXTFELDER] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [TRIAL PHASE]
Treffer	5

Studienregister	PharmNet.Bund- 4
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	23.03.2015
Suchstrategie	(Psoriasis OR PASI OR Psorias AND L04AC10) [TEXTFELDER] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [TRIAL PHASE]
Treffer	0

In den vier Suchen im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund konnten 19 Treffer und nach Ausschluss von Dublikaten 17 Treffer identifiziert werden.

Insgesamt konnten 215 Treffer und nach Ausschluss von Dublikaten 58 Treffer identifiziert werden.

Suche nach Methotrexat

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	10.03.2015
Suchstrategie	(Methotrexat OR Methotrexate OR MTX OR Mexate OR L04AX03 OR L01BA01) AND (Psoriasis OR PASI OR Psorias) [Conditions] [SEARCH TERMS] AND ("Phase 2" OR "Phase 3" OR "Phase 4") [PHASE]
Treffer	42

Studienregister	WHO – ICTRP 1
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	10.03.2015
Suchstrategie	(Methotrexat AND Psoriasis OR PASI OR Psorias) [Suchschlitz]
Treffer	24

Studienregister	WHO – ICTRP 2
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	10.03.2015
Suchstrategie	(Methotrexate AND Psoriasis OR PASI OR Psorias) [Suchschlitz]
Treffer	81

Studienregister	WHO – ICTRP 3
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	10.03.2015
Suchstrategie	(MTX AND Psoriasis OR PASI OR Psorias) [Suchschlitz]
Treffer	81

Studienregister	WHO – ICTRP 4
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	10.03.2015
Suchstrategie	(Mexate AND Psoriasis OR PASI OR Psorias) [Suchschlitz]
Treffer	81

Studienregister	WHO – ICTRP 5
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	10.03.2015
Suchstrategie	(L01BA01 AND Psoriasis OR PASI OR Psorias) [Suchschlitz]
Treffer	24

Studienregister	WHO – ICTRP 6
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	10.03.2015
Suchstrategie	(L04AX03 AND Psoriasis OR PASI OR Psorias) [Suchschlitz]
Treffer	24

In den sechs Suchen im Studienienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal konnten 315 Treffer und nach Ausschluss von Dublikaten 81 Treffer identifiziert werden.

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	10.03.2015
Suchstrategie	(Methotrexat OR Methotrexate OR MTX OR Mexate OR L04AX03 OR L01BA01) AND (Psoriasis OR PASI OR Psorias) [Suchschlitz] AND ("Phase Two" OR "Phase Three" OR "Phase Four") [PHASE]
Treffer	74

Studienregister	PharmNet.Bund 1
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	10.03.2015
Suchstrategie	(Psoriasis OR Psorias OR PASI AND Methotrexat) [Textfelder] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [TRIAL PHASE]
Treffer	36

Studienregister	PharmNet.Bund 2
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	10.03.2015
Suchstrategie	(Psoriasis OR Psorias OR PASI AND Methotrexate) [Textfelder] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [TRIAL PHASE]
Treffer	36

Studienregister	PharmNet.Bund 3
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	10.03.2015
Suchstrategie	(Psoriasis OR Psorias OR PASI AND MTX) [Textfelder] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [TRIAL PHASE]
Treffer	11

Studienregister	PharmNet.Bund 4
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	10.03.2015
Suchstrategie	(Psoriasis OR Psorias OR PASI AND Mexate) [Textfelder] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [TRIAL PHASE]
Treffer	0

Studienregister	PharmNet.Bund 5
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	10.03.2015
Suchstrategie	(Psoriasis OR Psorias OR PASI AND L01BA01) [Textfelder] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [TRIAL PHASE]
Treffer	0

Studienregister	PharmNet.Bund 6
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	10.03.2015
Suchstrategie	(Psoriasis OR Psorias OR PASI AND L04AX03) [Textfelder] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [TRIAL PHASE]
Treffer	0

In den sechs Suchen im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund konnten 83 Treffer und nach Ausschluss von Dublikaten 42 Treffer identifiziert werden.

Insgesamt konnten 514 Treffer und nach Ausschluss von Dublikaten 144 Treffer identifiziert werden.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund[a]
1	Alexander W. American academy of dermatology and american college of cardiology. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management. 2014;39(5):370-4.	Anderer Publikationstyp
2	Anoynm. Molecule of the month. Ustekinumab. Drug news & perspectives. 2008;21(3):182.	Andere Intervention
3	Anonym. Trial watch: targeting IL-17A shows broad promise in autoimmune diseases. Nature reviews Drug discovery. 2010;9(12):908.	Andere Vergleichstherapie
4	Anonym. Anti-inflammatory agent - secukinumab. Manufacturing chemist. 2011.	Andere Vergleichstherapie
5	Anonym. Phase IIa, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficay of MEDI8968 in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. Journal of drugs in dermatology : JDD. 2014;13(7).	Andere Vergleichstherapie
6	Cather JC, Crowley JJ. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. American journal of clinical dermatology. 2014;15(6):467-78.	Anderer Publikationstyp
7	Chiricozzi A. Pathogenic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. Actas dermo-sifiliograficas. 2014;105 Suppl 1:9-20.	Andere Vergleichstherapie
8	Fessler B. Schwere Plaque-Psoriasis: Erster monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 12 und 23. Deutsche Apotheker Zeitung. 2009.	Andere Intervention
9	Garber K. Psoriasis: from bed to bench and back. Nature biotechnology. 2011;29(7):563-6.	Andere Vergleichstherapie
10	Garcia-Perez ME, Stevanovic T, Poubelle PE. New therapies under development for psoriasis treatment. Current opinion in pediatrics. 2013;25(4):480-7.	Andere Vergleichstherapie
11	Keegan BR, Bagel J. Plaque psoriasis management: a 2013 update. Expert Rev Dermatol. 2013;8(3).	Andere Vergleichstherapie
12	Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. American journal of clinical dermatology. 2012;13(6):365-74.	Andere Intervention
13	Kircik LH, Gonzalez ME. How and when to use biologics in psoriasis. Journal of drugs in dermatology : JDD. 2010;9(8 Suppl ODAC Conf Pt 2):s106-17.	Andere Intervention

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund[a]
14	Koczorek M. [Interleukin 17, a promising target for the treatment of psoriasis]. Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten. 2014;37(1):34-5. Interleukin 17 vielversprechendes Target fur die Behandlung der Psoriasis.	Andere Vergleichstherapie
15	Krueger JG. Hiding under the skin: A welcome surprise in psoriasis. Nature medicine. 2012;18(12):1750-1.	Andere Intervention
16	Kupetsky EA, Mathers AR, Ferris LK. Anti-cytokine therapy in the treatment of psoriasis. Cytokine. 2013;61(3):704-12.	Andere Vergleichstherapie
17	Leonardi CL, Gordon KB. New and emerging therapies in psoriasis. Seminars in cutaneous medicine and surgery. 2014;33(2 Suppl 2):S37-41.	Andere Vergleichstherapie
18	Ling Y, Puel A. IL-17 and infections. Actas dermo-sifiliograficas. 2014;105 Suppl 1:34-40.	Andere Vergleichstherapie
19	Lonnberg AS, Zachariae C, Skov L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2014;7:251-9.	Andere Vergleichstherapie
20	Lynch M, Kirby B, Warren RB. Treating moderate to severe psoriasis - best use of biologics. Expert review of clinical immunology. 2014;10(2):269-79.	Anderer Publikationstyp
21	Marecki S,Charlish P. Enlisting biological warfare to save the skin. Good clinical practice journal. 2008;15(4).	Andere Vergleichstherapie
22	Meunier L. [What's new in dermatological therapy?]. Annales de dermatologie et de venereologie. 2014;141 Suppl 4:S643-53. Quoi de neuf en therapeutique dermatologique ?[b]	Andere Intervention
23	Meunier L. [What's new in dermatological therapy?]. Annales de dermatologie et de venereologie. 2014;141 Suppl 4:S643-53. Quoi de neuf en therapeutique dermatologique ?[b]	Andere Intervention
24	Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. Nature reviews Drug discovery. 2012;11(10):763-76.	Anderer Publikationstyp
25	Mouthon L, Fermand JP, Gottenberg JE. Management of secondary immune deficiencies: what is the role of immunoglobulins? Current opinion in allergy and clinical immunology. 2013;13 Suppl 2:S56-67.	Andere Intervention
26	Patel M, Day A, Warren RB, Menter A. Emerging therapies for the treatment of psoriasis. Dermatology and therapy. 2012;2(1):16.	Andere Vergleichstherapie
27	Ratner M. IL-17-targeting biologics aim to become standard of care in psoriasis. Nature biotechnology. 2015;33(1):3-4.	Anderer Publikationstyp
28	Recker K. [Psoriasis. Inhibition of IL-17 signaling pathway by Secukinumab]. Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten. 2014;37(7):267-8. Psoriasis. Hemmung des IL-17-Signalwegs durch Secukinumab.	Andere Vergleichstherapie
29	Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. American journal of clinical dermatology. 2014;15(3):165-80.	Andere Vergleichstherapie
30	Sanford M, McKeage K. Secukinumab: first global approval. Drugs. 2015;75(3):329-38.	Anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund[a]
31	Sivamani RK, Goodarzi H, Garcia MS, Raychaudhuri SP, Wehrli LN, Ono Y, et al. Biologic therapies in the treatment of psoriasis: a comprehensive evidence-based basic science and clinical review and a practical guide to tuberculosis monitoring. Clinical reviews in allergy & immunology. 2013;44(2):121-40.	Andere Vergleichstherapie
32	Sonnenreich P. Advances in psoriasis treatment: experts comment on recent developments. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management. 2013;38(12):776-9.	Anderer Publikationstyp
33	Stahle M. Can treatment of the skin rescue the heart? Journal of internal medicine. 2013;273(2):186-8.	Andere Intervention
34	Tausend W, Downing C, Tyring S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. Journal of cutaneous medicine and surgery. 2014;18(3):156-69.	Andere Vergleichstherapie
35	Vadasz Z, Rimar D, Toubi E. The new era of biological treatments. The Israel Medical Association journal : IMAJ. 2014;16(12):793-8.	Anderer Publikationstyp
36	Yiu ZZ, Warren RB. Efficacy and safety of emerging immunotherapies in psoriasis. Immunotherapy. 2015;7(2):119-33.	Anderer Publikationstyp
a: Die Publikationen wurden bei der bibliographischen Literaturrecherche jeweils für Subpopulation A und für Subpopulation B ausgeschlossen. Beim Ausschlussgrund „andere Vergleichstherapie“ wurden nach den unterschiedlichen Kriterien der jeweiligen Subpopulation selektiert. b: Dieser Treffer wurde in der bibliographischen Literaturrecherche unter zwei unterschiedlichen Identifiern identifiziert und wird deshalb hier zweifach abgelegt; es handelt sich jedoch um dieselbe Publikation		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Alexander W. Meeting Highlights: American Academy of Dermatology. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management. 2014;39(5).	Anderer Publikationstyp
2	Brown G, Malakouti M, Wang E, Koo JY, Levin E. Anti-IL-17 phase II data for psoriasis: A review. The Journal of dermatological treatment. 2015;26(1):32-6.	Andere Intervention
3	Busard C, Zweegers J, Limpens J, Langendam M, Spuls PI. Combined use of systemic agents for psoriasis: a systematic review. JAMA dermatology. 2014;150(11):1213-20.	Andere Vergleichstherapie
4	Elewski BE, Lebwohl M, Papp KA, Nakagawa H, Sigurgeirsson B, Tsai T, et al. Secukinumab in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results From the Efficacy of Response And Safety of 2 Fixed secUkinumab REgimens in psoriasis (ERASURE), a Pivotal Phase 3 Study. 2014.	Anderer Publikationstyp
5	Galvan-Banqueri M, Marin Gil R, Santos Ramos B, Bautista Paloma FJ. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. Journal of clinical pharmacy and therapeutics. 2013;38(2):121-30.	Andere Intervention
6	Ho SG, Yeung CK, Chan HH. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. Clinical and experimental dermatology. 2010;35(7):717-22.	Anderer Studientyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
7	Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. Science translational medicine. 2010;2(52):52ra72.	Andere Intervention
8	Iaconi A, Feldman SR, Balkrishnan R. Psoriasis and its treatment with adalimumab. Expert opinion on biological therapy. 2010;10(1):133-52.	Anderer Publikationstyp
9	Jensen P, Skov L, Zachariae C. Systemic combination treatment for psoriasis: a review. Acta dermato-venereologica. 2010;90(4):341-9.	Andere Vergleichstherapie
10	Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. American journal of clinical dermatology. 2012;13(6):365-74.	Andere Intervention
11	Kimball AB, Okun M, Sundaram M, Mulani PM, Bao Y. Approved adalimumab dosing regimen associated with greater efficacy and lower cost per responder compared with 40 mg every other week dosing without initial 80 mg dose: Analysis of outcomes from adalimumab psoriasis clinical trial database. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012.	Anderer Publikationstyp
12	Langley RG, Reich K, Griffiths C, Puig L, Spelman L, Rivas Zaldivar E, et al. Secukinumab Compared With Placebo and Etanercept: A Head-to-Head Comparison of Two Biologics in a Phase 3 Study of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (FIXTURE). 2014.	Anderer Publikationstyp
13	Leonardi C, Menter A, Gu Y, Okun M. Efficacy and safety of weekly adalimumab in psoriasis patients with a less than PASI 50 response to 40 mg every other week: results from an open-label extension study. JEADV. 2010;24(4):9-10.	Anderer Publikationstyp
14	Liang GS, Kerdel FA. Combination therapy and the use of an initial dose of intramuscular methotrexate in patients hospitalized for psoriasis. Journal of Dermatological Treatment. 1995;6:73-6.	Andere Studiendauer
15	Mustafa AA, Al-Hoqail IA. Biologic systemic therapy for moderate-to-severe psoriasis: A review. Journal of Taibah University Medical Sciences. 2013;8(3):142-50.	Anderer Publikationstyp
16	Navarini AA, Poulin Y, Gu Y, Teixeira HD. Adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis substantially improves PASI scores as analyzed by body region and individual PASI component: Sub-analysis from the CHAMPION study. J Invest Dermatol. 2012.	Anderer Publikationstyp
17	Navarini AA, Poulin Y, Menter A, Gu Y, Teixeira HD. Analysis of body regions and components of PASI scores during adalimumab or methotrexate treatment for patients with moderate-to-severe psoriasis. Journal of drugs in dermatology : JDD. 2014;13(5):554-62.	Andere Outcomes
18	Nijsten T, Spuls PI. Adalimumab may be better or no worse thanmethotrexate in the treatment of psoriasis. The British journal of dermatology. 2008;159(1):257-8.	Anderer Publikationstyp
19	Ohtsuki M, Morita A, Abe M, Takahashi H, Seko N, Karpov A, et al. Secukinumab efficacy and safety in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis from ERASURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. The Journal of dermatology. 2014;41(12):1039-46.	Andere Population

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
20	Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, Abe M, Baker DR, Konno P, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. The British journal of dermatology. 2013;168(2):412-21.	Andere Intervention
21	Paul C, Reich K, Gottlieb AB, Mrowietz U, Philipp S, Nakayama J, et al. Secukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, regimen-finding phase 2 trial. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2014;28(12):1670-5.	Andere Intervention
22	Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, et al. Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2010;63(6):1011-8.	Andere Outcomes
23	Reich K, Yu AP, Mulani PM, Gupta SR. Risk-benefit analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo for the treatment of moderate to severe psoriasis: Comparison of adverse event-free remission days in the CHAMPION trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009.	Anderer Publikationstyp
24	Reisdorf S. Inhibition von Interleukin-17A bei Psoriasis. Haut. 2014;4:201.	Anderer Publikationstyp
25	Rich P, Sigurgeirsson B, Thaci D, Ortonne JP, Paul C, Schopf RE, et al. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. The British journal of dermatology. 2013;168(2):402-11.	Andere Intervention
26	Sandner F. Psoriasis: Überlegenheit von Adalimumab gegenüber Methotrexat. Journal of Pharmacology and Therapy. 2007;1:21.	Anderer Publikationstyp
27	Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. American journal of clinical dermatology. 2014;15(3):165-80.	Andere Intervention
28	Saurat JH, Langley RG, Reich K, Unnebrink K, Sasso EH, Kampman W. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study. The British journal of dermatology. 2011;165(2):399-406.	Andere Outcomes
29	Saurat JH, Unnebrink K, Goldblum O, Bissonnette R. Adalimumab response is consistent across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis: Subanalysis of the CHAMPION study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2010.	Anderer Publikationstyp
30	Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. The British journal of dermatology. 2014;170(2):274-303.	Review ohne zus. relevante Studie
31	Sigurgeirsson B, Kircik L, Nemoto O, Mikazans I, Haemmerle S, Thurston HJ, et al. Secukinumab improves the signs and symptoms of moderate-to-severe plaque psoriasis in subjects with involvement of hands and/or feet: subanalysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 dose-ranging study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2014;28(8):1127-9.	Anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
32	Sonnenreich P. Advances in psoriasis treatment: experts comment on recent developments. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management. 2013;38(12):776-9.	Anderer Publikationstyp
33	Strober BE, Nyirady J, Mallya UG, Guettner A, Papavassilis C, Gottlieb AB, et al. Item-level psychometric properties for a new patient-reported psoriasis symptom diary. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(6):1014-22.	Anderer Publikationstyp
34	Strober BE, Zhao Y, Tran MH, Gnanasakthy A, Nelson LM, McLeod LD, et al. Psychometric Evaluation Of The Psoriasis Sympto m Diary Using Phase 3 Trial Data. Value In Health. 2014;17.	Anderer Publikationstyp
35	Strohal R, Chimenti S, Vena GA, Girolomoni G. Etanercept provides an effective, safe and flexible short- and long-term treatment regimen for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review of current evidence. The Journal of dermatological treatment. 2013;24(3):199-208.	Andere Intervention
36	Tausend W, Downing C, Tyring S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. Journal of cutaneous medicine and surgery. 2014;18(3):156-69.	Andere Intervention
37	Tichy M, Zapletalova J. Experience with the systemic treatment of severe forms of psoriasis. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia. 2012;156(1):29-40.	Anderer Studientyp
38	Tsai T, Yeh T. An Update of the Published Reports on Biologics Use for Psoriasis and the Reimbursement Status in Asia-Pacific Region. Current Rheumatology Reviews. 2012;8:227-34.	Andere Intervention

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)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung[a]	Ausschluss in Subpopulation A/ Ausschlussgrund	Ausschluss in Subpopulation B/ Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV			
1	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) National Institutes of Health Clinical Center (CC). ClinicalTrials.gov: NIH Substudy for a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Proof-of-Concept Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Single IV Infusions of AIN457 10 mg/kg (Anti IL-17 Monoclonal Antibody) in Pts. 12-2-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936585	Andere Population	Andere Population
2	Novartis. ClinicalTrials.gov: Double Blind, Placebo-controlled, Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AIN457 in Rheumatoid Arthritis Patients. 31-5-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669942	Andere Population	Andere Population
3	Novartis. ClinicalTrials.gov: Extension Study to Assess Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Active Non-infectious Uveitis. 2-5-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01103024	Andere Population	Andere Population
4	Novartis. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of AIN457 in Behcet's Patients With Posterior or Panuveitis. 2-5-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093846	Andere Population	Andere Population
5	Novartis. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Active Non-infectious Uveitis. 2-5-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095250	Andere Population	Andere Population
6	Novartis. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Quiescent Non-infectious Uveitis Study. 25-7-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090310	Andere Population	Andere Population
7	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Effect of AIN457 on Ozone-induced Airway Neutrophilia Compared to Placebo and Corticosteroid in Healthy Subjects. 8-4-2010. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920933	Andere Population	Andere Population

Nr.	Studienbezeichnung[a]	Ausschluss in Subpopulation A/ Ausschlussgrund	Ausschluss in Subpopulation B/ Ausschlussgrund
8	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Moderate to Severe Ankylosing Spondylitis. 17-6-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809159	Andere Population	Andere Population
9	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing AIN457 to Placebo in Subjects With a Diagnosis of Moderate to Severe Stable Plaque Psoriasis. 31-7-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669916	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
10	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: AIN457 Regimen Finding Study in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. 31-5-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941031	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
11	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: An Open Label Safety and Tolerability Study of AIN457 in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. 31-5-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009281	Andere Population	Andere Population
12	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety and Tolerability of AIN457 in Moderate to Severe Active Crohn's Disease. 9-8-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00584740	Andere Population	Andere Population
13	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety and Tolerability of AIN457 in Patients With Rheumatoid Arthritis (RA) Taking Methotrexate (MTX). 31-5-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928512	Andere Population	Andere Population
14	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: The Effects of a Single Intravenous Administration of Secukinumab (AIN457) or Canakinumab (ACZ885) in Dry Eye Patients. 4-12-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250171	Andere Population	Andere Population
15	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Subcutaneous Secukinumab in Treatment of Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis as Compared to Etanercept and Placebo. 14-8-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01900782	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
16	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of AIN457 in Noninfectious Uveitis. 18-11-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685399	Andere Population	Andere Population
17	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Quiescent Non-infectious Uveitis. 14-2-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01032915	Andere Population	Andere Population
18	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Secukinumab Compared to Etanercept in Subjects With Moderate to Severe, Chronic Plaque-Type Psoriasis. 18-11-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358578	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
19	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Long Term Use of Treatment With AIN457 for Uveitis. 5-12-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01327664	Andere Population	Andere Population

Nr.	Studienbezeichnung[a]	Ausschluss in Subpopulation A/ Ausschlussgrund	Ausschluss in Subpopulation B/ Ausschlussgrund
20	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: 16 Week Efficacy and 2 Year Long Term Safety and Efficacy of Secukinumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis. 24-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358175	Andere Population	Andere Population
21	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: 16-week Efficacy and 2-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis. 13-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159053	Andere Population	Andere Population
22	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: 16-week Efficacy and 2-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis. 18-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294227	Andere Population	Andere Population
23	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: 16-week Efficacy and 3-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Active Ankylosing Spondylitis Patients. 14-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008916	Andere Population	Andere Population
24	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of AIN457 in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. 21-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433250	Andere Population	Andere Population
25	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: AIN457 Regimen Finding Extension Study in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. 23-12-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01132612	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
26	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of AIN457 (Secukinumab) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. 1-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874340	Andere Population	Andere Population
27	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Intravenous and Subcutaneous Secukinumab in Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis. 16-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412944	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
28	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Patients With Plaque-type Psoriasis. 23-12-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074982	Andere Vergleichstherapie	
29	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Extension in AS: Sustainability of Benefits, Safety and Tolerability. 2-12-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863732	Andere Population	Andere Population
30	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: First Study of Secukinumab in Pre-filled Syringes in Subjects With Chronic Plaque-type Psoriasis: Response at 12 Weeks. 14-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555125	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
31	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Judging the Efficacy of Secukinumab in Patients With Psoriasis Using AutoiNjector: a Clinical Trial Evaluating Treatment Results (JUNCTURE). 23-12-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636687	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung[a]	Ausschluss in Subpopulation A/ Ausschlussgrund	Ausschluss in Subpopulation B/ Ausschlussgrund
32	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Palmoplantar Pustular Psoriasis Efficacy and Safety wIth Secukinumab. 22-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008890	Andere Population	Andere Population
33	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Phase III Study in Refractory Behcet's Disease. 6-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995709	Andere Population	Andere Population
34	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Moderate to Severe Ankylosing Spondylitis. 5-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109940	Andere Population	Andere Population
35	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis. 13-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169844	Andere Population	Andere Population
36	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, and Efficacy of AIN457 in Patients With Uncontrolled Asthma. 27-1-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478360	Andere Population	Andere Population
37	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Secukinumab Efficacy and Safety Study in Patients With Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Anti-TNFÎ± Agents. 21-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01770379	Andere Population	Andere Population
38	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Secukinumab in TNF-IR Psoriasis Patients. 18-12-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961609	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
39	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Single and Multiple Dose Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of CJM112 in Psoriasis. 23-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828086	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
40	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis (GPP). 14-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952015	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
41	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: 16 Week Efficacy and 5 Year Long Term Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis. 5-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649375	Andere Population	Andere Population
42	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: 24 Week Efficacy and 3-year Safety and Efficacy of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 9-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989468	Andere Population	Andere Population
43	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: A 3-arm Proof of Concept Study of AIN457, ACZ885 or Corticosteroids in Patients With Polymyalgia Rheumatica. 17-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364389	Andere Population	Andere Population

Nr.	Studienbezeichnung[a]	Ausschluss in Subpopulation A/ Ausschlussgrund	Ausschluss in Subpopulation B/ Ausschlussgrund
44	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: A Biomarker Study of Secukinumab in Rheumatoid Arthritis (RA) Patients. 12-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426789	Andere Population	Andere Population
45	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: A Dose Ranging Study of AIN457 in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis. 12-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071252	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
46	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab (AIN457) for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Assessing Different Doses and Dose Regimens. 5-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01406938	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
47	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis for up to 1 Year. 22-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365455	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
48	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab in Adults With Moderate to Severe Scalp Psoriasis. 15-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267135	Andere Population	Andere Population
49	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 2 Years of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA). 25-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392326	Andere Population	Andere Population
50	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy at 24 Weeks and Safety, Tolerability and Long Term Efficacy up to 1 Year of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Î± (Anti-TNFÎ±) Agents. 13-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350804	Andere Population	Andere Population
51	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy at 24 Weeks and Safety, Tolerability and Long Term Efficacy up to 2 Years of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Anti-TNFÎ± Agents. 17-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377012	Andere Population	Andere Population
52	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy at 24 Weeks With Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 5 Years of Secukinumab in Patients of Active Psoriatic Arthritis. 13-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752634	Andere Population	Andere Population
53	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis. 29-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809614	Andere Population	Andere Population

Nr.	Studienbezeichnung[a]	Ausschluss in Subpopulation A/ Ausschlussgrund	Ausschluss in Subpopulation B/ Ausschlussgrund
54	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Rheumatoid Arthritis Taking Methotrexate. 12-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359943	Andere Population	Andere Population
55	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Extension Study of Secukinumab Prefilled Syringes in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Psoriasis Phase III Studies With Secukinumab. 24-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544595	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
56	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Extension Study of Secukinumab Prefilled Syringes in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Secukinumab Phase III Studies. 4-3-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640951	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
57	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Extension Study up to 3 Years for Secukinumab in Psoriatic Arthritis. 23-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892436	Andere Population	Andere Population
58	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Multiple-dose Regimen Study to Assess Effect of 12 Months of Secukinumab Treatment on Skin Response and Biomarkers in Psoriasis Patients. 15-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537432	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
59	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Multiple-loading Dose Regimen Study in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis. 28-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00805480	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
60	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Phase II Efficacy Study Looking at a Single-dose of One of Three Dose Levels of AIN457 in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis. 2-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770965	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
61	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: POC-MD MRI-based Trial in Relapsing-remitting Multiple Scler. 12-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051817	Andere Population	Andere Population
62	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Extended Treatment With Secukinumab in Anti-TNF Inadequate Responders in RA. 12-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901900	Andere Population	Andere Population
63	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Secukinumab Study in PSOriasis Exploring pruRITUS Intensity and Lesional Biomarkers. 9-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362789	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
65	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Nail Psoriasis. 20-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807520	Andere Population	Andere Population

Nr.	Studienbezeichnung[a]	Ausschluss in Subpopulation A/ Ausschlussgrund	Ausschluss in Subpopulation B/ Ausschlussgrund
65	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis. 24-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01806597	Andere Population	Andere Population
66	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Study of Secukinumab in Patients With Newly-diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus. 5-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044848	Andere Population	Andere Population
67	Novartis, P. N. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Long Term Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Rheumatoid Arthritis. 15-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640938	Andere Population	Andere Population
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)			
68	Academic Medical Center, D. o. R. WHO ICTRP: Mechanism of action study of anti-IL17 treatment in spondyloarthritis. 16-1-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002709-79-NL	Andere Population	Andere Population
69	Novartis Healthcare Pvt Ltd. WHO ICTRP: To assess long term efficacy, safety, tolerability and usability of Secukinumab in patients with active Rheumatid Artheritis. 4-2-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/04/004518	Andere Population	Andere Population
70	Novartis Pharma, K. K. WHO ICTRP: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the safety, tolerability and long term efficacy up to 2 years in patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to anti-TNF-alpha agents. 18-6-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111601	Andere Population	Andere Population
71	Novartis Pharma, K. K. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab (AIN457) for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Assessing Different Doses and Dose Regimens (SCULPTURE). 6-11-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111655	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
72	Novartis Pharma, K. K. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis for up to 1 Year (ERASURE). 6-11-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111529	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
73	Novartis, P. G. WHO ICTRP: Exploratory evaluation of surrogate markers of cardiovascular risk in patients with active chronic plaque-type psoriasis. 15-10-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002266-40-DE	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung[a]	Ausschluss in Subpopulation A/ Ausschlussgrund	Ausschluss in Subpopulation B/ Ausschlussgrund
74	Novartis, P. WHO ICTRP: Distribution of Secukinumab (AIN457) Into Dermal Interstitial Fluid After a Single Subcutaneous Administration of 300 mg. 23-12-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01539213	Andere Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
75	Novartis, P. WHO ICTRP: 16-week Efficacy and 2-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis. 28-2-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159053	Andere Population	Andere Population
EU Clinical Trials Register			
-	-	-	-
PharmNet.Bund			
-	-	-	-
a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert werden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *Clinical Trials.GOV*: Last updated *International Clincial Trials Registry Platform WHO*: Daten Registration *EU Clinical Trials Register*: Start Date *PharmNet.Bund*: Bescheiddatum Bundesbehörde			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die in Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien werden im Folgenden für die Suche nach Secukinumab und Methotrexat getrennt aufgeführt. Die Nummerierung erfolgt durchgängig.

Suche nach Secukinumab

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
*Clinical Trials.GOV**		
1	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab (AIN457) for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Assessing Different Doses and Dose Regimens. 5-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01406938	Andere Intervention
2	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: AIN457 Regimen Finding Study in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. 31-5-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941031	Andere Intervention
3	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A Dose Ranging Study of AIN457 in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis. 12-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071252	Andere Intervention
4	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Extension Study of Secukinumab Prefilled Syringes in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Psoriasis Phase III Studies With Secukinumab. 24-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544595	laufend/keine Ergebnisse
5	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Secukinumab in TNF-IR Psoriasis Patients. 18-12-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961609	Andere Vergleichstherapie
6	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Nail Psoriasis. 20-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807520	Andere Population
7	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis. 24-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01806597	laufend/keine Ergebnisse
8	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Intravenous and Subcutaneous Secukinumab in Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis. 17-3-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412944	Andere Vergleichstherapie
9	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: AIN457 Regimen Finding Extension Study in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. 23-12-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01132612	Andere Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
10	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing AIN457 to Placebo in Subjects With a Diagnosis of Moderate to Severe Stable Plaque Psoriasis. 31-7-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669916	Andere Intervention
11	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis (GPP). 14-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952015	Andere Population
12	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab in Adults With Moderate to Severe Scalp Psoriasis. 15-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267135	Andere Population
13	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Multiple-loading Dose Regimen Study in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis. 28-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00805480	Andere Intervention
14	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Phase II Efficacy Study Looking at a Single-dose of One of Three Dose Levels of AIN457 in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis. 2-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770965	Andere Intervention
15	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Secukinumab Study in PSOriasis Exploring pruRITUS Intensity and Lesional Biomarkers. 9-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362789	Andere Vergleichstherapie
16	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Extension Study of Secukinumab Prefilled Syringes in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Secukinumab Phase III Studies. 13-3-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640951	Andere Intervention
17	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A 24-week, Multicenter, proSpective stUdy to Evaluate the PASI 90 Clinical Response Rate and the Safety PRofile of sEcukinuMab 300 mg in Cw6-negativE and Cw6-positive Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis (SUPREME). 16-3-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02394561	Study design
18	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Palmoplantar Pustular Psoriasis Efficacy and Safety wIth Secukinumab. 22-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008890	Andere Population
19	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Patients With Plaque-type Psoriasis. 23-12-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074982	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
20	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Subcutaneous Secukinumab in Treatment of Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis as Compared to Etanercept and Placebo. 14-8-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01900782	abgebrochen
21	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Single and Multiple Dose Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of CJM112 in Psoriasis. 23-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828086	laufend/keine Ergebnisse
22	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy at 24 Weeks With Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 5 Years of Secukinumab in Patients of Active Psoriatic Arthritis. 13-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752634	Andere Population
23	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: 24 Week Efficacy and 3-year Safety and Efficacy of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 13-3-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989468	Andere Population
24	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 2 Years of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA). 17-3-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392326	Andere Population
25	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis. 29-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809614	Andere Population
26	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis. 13-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169844	Andere Population
27	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: 16-week Efficacy and 2-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis. 18-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294227	Andere Population
28	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Extension Study up to 3 Years for Secukinumab in Psoriatic Arthritis. 23-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892436	Andere Population
*International Clinical Trials Registry Platform (WHO)**		
29	Boehringer, I. G. & Co.KG. WHO ICTRP: A 12 week double-blind, randomised, placebo-controlled, modified dose-escalation trial to investigate safety, efficacy, and pharmacokinetics of BIRT 2584XX tablets at doses of 100, 300 and 500 mg administered once daily in patients with moderate to severe psoriasis with a 12 week treatment extension for PASI 50 responders. 15-3-2006. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005368-10-DE	laufend/keine Ergebnisse

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
30	Serono, G. WHO ICTRP: Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by RaptivaÂ® (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis - Responder Prediction Study. 16-11-2006. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004547-35-DE	Andere Intervention
31	Boehringer, I. F. WHO ICTRP: A 12 week double-blind, randomised, placebo-controlled, modified dose-escalation trial to investigate safety, efficacy, and pharmacokinetics of BIRT 2584XX tablets at doses of 100, 300 and 500 mg administered once daily in patients with moderate to severe psoriasis with a 12 week treatment extension for PASI 50 responders. 14-11-2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004328-18-FR	Andere Intervention
32	Academic Medical Center. WHO ICTRP: An independent prospective randomised controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis - PIECE. 27-1-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007492-24-NL	Andere Intervention
33	ANGELINI. WHO ICTRP: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of benzydamine hydrochloride cream in the treatment of plaque psoriasis: a proof-of-concept and dose-finding study - ND. 10-1-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013320-23-IT	Andere Intervention
34	Novartis Pharma Services. WHO ICTRP: A double blind, randomized, placebo controlled, multicenter, dose finding study of oral AEB071 assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) respoonse as a function of dose and treatment duration (primary outcome) in patients with plaque psoriasis - C2201. 21-1-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007160-19-AT	Andere Intervention
35	Technical University Dresden, D. o. D. WHO ICTRP: Untersuchungen zur antipsoriatischen Wirkung der UVB-induzierten Synthese von 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 (1alpha, 25(OH)2D3, Calcitriol) in Keratinozyten lÃ¤sionaler psoriatischer Haut unter Verwendung des Cytochrom-P (CYP) Inhibitors Ketokonazol. 19-6-2008. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003590-27-DE	Andere Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
36	Forward, P. G. WHO ICTRP: A randomised, double blind, placebo controlled efficacy and safety trial of different doses/dose regimens of FP187 compared to placebo in moderate to severe plaque psoriasis. 6-9-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020168-39-DE	Andere Intervention
37	Other, Q. H. WHO ICTRP: Psoriasis and Geothermal Water. 28-5-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000604707	Andere Intervention
38	Individual Dr, A. B. WHO ICTRP: A prospective study to assess the effect of adalimumab on cardiovascular biomarkers in participants with severe chronic plaque psoriasis. 15-4-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000419763	Andere Intervention
39	Novartis, P. G. WHO ICTRP: Exploratory evaluation of surrogate markers of cardiovascular risk in patients with active chronic plaque-type psoriasis. 15-10-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002266-40-DE	Andere Vergleichstherapie
40	Novartis Pharma, K. K. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab (AIN457) for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Assessing Different Doses and Dose Regimens (SCULPTURE). 6-11-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111655	Andere Vergleichstherapie
41	Kyushu University Hospital. WHO ICTRP: Clinical trial for efficacy of proactive sequential therapy using topical active Vitamin D and corticosteroids on psoriatic vulgaris. 7-1-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005814	Andere Intervention
42	Academic Medical Center (. WHO ICTRP: An independent prospective randomised controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. 24-11-2008. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1559	Andere Intervention
43	Erasmus Medical Center, D. o. D. a. V. WHO ICTRP: Onderzoek naar de samenstelling van afweercellen in Psoriasis Artritis en Psoriasis. 17-8-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1956	Andere Population
44	University RMIT University. WHO ICTRP: Integrative medicine for plaque psoriasis combining Chinese herbal medicine with conventional therapy. 5-12-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000493640	Andere Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
45	Delenex Therapeutics, A. G. WHO ICTRP: A multi-center, blinded, randomized study to assess the safety, tolerability and efficacy of an application of DLX105 onto affected skin in comparison to placebo in patients with mild-to-moderate psoriasis vulgaris. 5-10-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001885-41-DE	Andere Population/Intervention
46	Record Provided by the NHSTCT Register -. WHO ICTRP: Is the pulsed dye laser an effective adjuvant to topical therapy for psoriatic plaques? 29-9-2006. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN28336586	Andere Intervention
47	University Hospital Muenster. WHO ICTRP: CYA Versus MMF for Treatment of Moderate-Severe Psoriasis. 22-2-2006. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00295425	Andere Intervention
48	University Hospital, G. C. WHO ICTRP: GLP-1 Receptors in Normal Skin and Skin From Patients With Psoriasis. 10-11-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01451905	Andere Intervention
49	Novartis, P. WHO ICTRP: Distribution of Secukinumab (AIN457) Into Dermal Interstitial Fluid After a Single Subcutaneous Administration of 300 mg. 23-12-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01539213	Andere Vergleichstherapie
50	Wayne State University. WHO ICTRP: Addition of Modulators of Homocysteine to Adalimumab Therapy in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. 10-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704599	Andere Intervention
51	ASIS Corporation. WHO ICTRP: ASIS for Enbrel in Plaque Psoriasis. 4-9-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112097	Andere Intervention
52	Neena, K. WHO ICTRP: Clinical efficacy and safety of a standard allopathic treatment and a Unani regime in the treatment of a skin disorder called psoriasis. 20-10-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001253	Andere Intervention
*EU Clinical Trials Register**		
53	Novartis Pharma Services AG. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, placebo controlled, double blind, multi-center phase II proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis. 14-1-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002631-33	Andere Population

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
*PharmNet.Bund**		
-	-	-
* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *Clinical Trials.GOV*: Last updated *International Clincial Trials Registry Platform WHO*: Daten Registration *EU Clinical Trials Register*: Start Date *PharmNet.Bund*: Bescheiddatum Bundesbehörde		

Suche nach Methotrexat

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
*Clinical Trials.GOV**		
54	MediQuest Therapeutics. ClinicalTrials.gov: Dose Response and Safety Study of Topical Methotrexate for the Treatment of Fingernail Psoriasis. 9-2-2009. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666354	Andere Vergleichstherapie
55	Tufts Medical Center. ClinicalTrials.gov: Mechanism of Action Study for Psoriasis. 2-4-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932113	Anderer Studientyp
56	Amgen Immunex Corporation. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Adding Methotrexate to Etanercept in Psoriasis. 10-7-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001208	Andere Intervention
57	Janssen-Cilag International NV. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Ustekinumab in Patients With Plaque Psoriasis Who Have Had an Inadequate Response to Methotrexate. 13-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059773	Andere Intervention
58	AbbVie (prior sponsor, A. A. ClinicalTrials.gov: A Study of Safety and Efficacy Comparing ABT-874 Versus Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. 22-1-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679731	Andere Vergleichstherapie
59	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Etanercept and Methotrexate in Plaque Psoriasis. 25-9-2009. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00161655	Andere Intervention
60	AbbVie (prior sponsor, A. A. ClinicalTrials.gov: A Double Blind Study in Pediatric Subjects With Chronic Plaque Psoriasis, Studying Adalimumab vs. Methotrexate. 19-12-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251614	Andere Population
61	Zhejiang University Shanghai CP Guojian Pharmaceutical Co., L. ClinicalTrials.gov: Optimizing Psoriasis Treatment of Etanercept Combined Methotrexate. 8-12-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02313922	Andere Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
62	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: The Effects of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis (Study P04271AM2)(COMPLETED). 22-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251641	Andere Vergleichstherapie
63	Postgraduate Institute of Medical Education and Research. ClinicalTrials.gov: Dose Ranging Study to Compare the Efficacy and Safety of Methotrexate in Plaque Type Psoriasis. 24-8-2010. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01187264	Andere Vergleichstherapie
64	University of California, D. G. I. ClinicalTrials.gov: Evaluate Whether Combination Therapy With Methotrexate and Raptiva in Psoriasis Patients is Safe and Increases Efficacy. 20-11-2012. . http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368654	Andere Intervention
65	Narayana Medical College & Hospital. ClinicalTrials.gov: Quality of Life of Patients With Psoriasis Treated With Methotrexate: Prospective, Randomized, Double-blind, Parallel Group Study. 22-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02248792	Andere Vergleichstherapie
66	Merck KGaA. ClinicalTrials.gov: A Study of Efalizumab in Patients With Moderate to Severe Chronic Psoriasis Who Have Failed, Have a Contraindication to, or Are Intolerant of Other Systemic Therapies. 5-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00249808	Andere Intervention
67	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Dose Optimization of Infliximab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis (Study P05315). 7-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833053	Andere Intervention
68	Janssen Korea, L. K. ClinicalTrials.gov: An Observational Study of Infliximab Injection in Ankylosing Spondylitis, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Psoriasis Participants. 25-9-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00760669	Andere Intervention
69	Universita di Verona. ClinicalTrials.gov: Weight Reduction Alone May Not be Sufficient to Maintain Disease Remission in Obese Patients With Psoriasis. 21-9-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439425	Andere Vergleichstherapie
70	AbbVie. ClinicalTrials.gov: Concomitant Longitudinal Evaluation of Adalimumab With Methotrexate in the Real World: the CLEAR Study. 29-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196701	Andere Intervention
71	Merck KGaA. ClinicalTrials.gov: Study of Therapeutic Options for Subjects Discontinuing Efalizumab and Experiencing Disease Recurrence. 26-1-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01079988	Andere Vergleichstherapie
72	Merck KGaA. ClinicalTrials.gov: ChangE From Any Systemic psoriasiS therapY to Raptiva. 20-1-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697593	Andere Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
73	Centocor Ortho Biotech Services, L. L. C. ClinicalTrials.gov: Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). 19-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00508547	Andere Intervention
74	University of Pittsburgh LEO Pharma. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Efficacy of Taclonex Topical Suspension as a Supplement to Non-biologic Systemic Therapy. 3-1-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01761019	Andere Vergleichstherapie
75	University of Rochester National Psoriasis Foundation. ClinicalTrials.gov: National Psoriasis Foundation - Dendritic Cell-Specific Transmembrane Protein (DC-Stamp) Biomarker Study. 27-7-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123265	Anderer Studientyp
76	Merck KGaA. ClinicalTrials.gov: TRUST Study: Raptiva Â® in Hand & Foot Psoriasis. 26-1-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00739882	Andere Intervention
77	Merck Sharp & Dohme Corp.Essex Pharma GmbH Centocor, I. ClinicalTrials.gov: Infliximab in High Need Versus Low Need Psoriasis Patients: The IHELP Study (Study P04320)(COMPLETED). 30-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254982	Andere Intervention
78	China Medical University Hospital. ClinicalTrials.gov: A Study of Topical Indigo Naturalis Treatment in Patients With Mild to Moderate Plaque-type Psoriasis. 16-7-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901705	Andere Intervention
79	Innovaderm Research Inc.Schering-Plough. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Infliximab in Palmoplantar Psoriasis. 1-9-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629772	Andere Population
80	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Long-Term Effects of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis [Extension of Study P04271, NCT00251641] (P04563). 22-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358670	Andere Intervention
81	Merck KGaA. ClinicalTrials.gov: Raptiva in Palm and Sole Psoriasis. 20-1-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972543	Andere Population
82	Amgen. ClinicalTrials.gov: Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Psoriatic Arthritis. 25-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376790	Andere Population
83	Astellas Pharma Inc Biogen Idec. ClinicalTrials.gov: A Placebo-controlled Study With an Extension Examining the Safety and Efficacy of Alefacept in Psoriatic Arthritis. 17-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659412	Andere Population
84	Merck Sharp & Dohme Corp.Integrated Therapeutics Group. ClinicalTrials.gov: Remicade Study in Psoriatic Arthritis Patients Of Methotrexate-NaÃ¯ve Disease (RESPOND) (Study P04422). 3-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00367237	Andere Population

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
85	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). ClinicalTrials.gov: Initial Treatment With Golimumab in Early PsA. 10-2-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871649	Andere Population
86	Instituto de Medicina Molecular Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Golimumab in Combination With Methotrexate (Mtx) Versus Mtx Monotherapy, in Improving Dactylitis, in Mtx naÃ¯ve Psoriatic Arthritis Patients. 18-2-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065713	Andere Population
87	AbbVie. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-122 in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate. 22-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349451	Andere Population
88	University of Rochester Centocor, I. ClinicalTrials.gov: Centocor Microarray Study of Patients. 9-12-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462072	Anderer Studientyp
89	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Immune Tolerance Network (ITN). ClinicalTrials.gov: hOKT3gamma1 (Ala-Ala) for the Treatment of Psoriatic Arthritis. 15-2-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239720	Andere Population
90	Pfizer. ClinicalTrials.gov: Prospective Evaluation of the Radiographic Efficacy of Enbrel. 10-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623752	Andere Intervention
91	Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Abatacept Versus Placebo in Participants With Psoriatic Arthritis. 25-7-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534313	Andere Population
92	University of Leeds Arthritis Research UK Pfizer. ClinicalTrials.gov: TIght COntrol of Psoriatic Arthritis. 30-9-2010. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106079	Andere Population
93	Innovaderm Research Inc.Amgen. ClinicalTrials.gov: A Placebo-Controlled Double-Blind Study on the Safety and Efficacy of Etanercept in Palmoplantar Pustulosis. 1-9-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00353119	Andere Population
94	Promius Pharma, L. ClinicalTrials.gov: DFD06 Cream vs Comp01 Cream HPA Axis Suppression Study in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. 16-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131324	Andere Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
*International Clinical Trials Registry Platform (WHO)**		
95	Serono International, S. A. WHO ICTRP: A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant of other systemic therapies including ciclosporine, methotrexate and PUVA. - efalizumab physician experience study. 13-10-2004. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001236-23-HU	Andere Intervention
96	Pierre Fabre Dermatologie represented by Institut de Recherche Pierre Fabre. WHO ICTRP: Efficacy and safety of 0,1%, 0,5% and 1% TAZAROTENE nail lacquer formulation versus vehicle in nail psoriasis. 2-10-2005. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004825-87-HU	Andere Population
97	Boehringer, I. G. & Co.KG. WHO ICTRP: A 12 week double-blind, randomised, placebo-controlled, modified dose-escalation trial to investigate safety, efficacy, and pharmacokinetics of BIRT 2584XX tablets at doses of 100, 300 and 500 mg administered once daily in patients with moderate to severe psoriasis with a 12 week treatment extension for PASI 50 responders. 15-3-2006. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005368-10-DE	Andere Intervention
98	Serono, G. WHO ICTRP: Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by RaptivaÂ® (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis - Responder Prediction Study. 16-11-2006. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004547-35-DE	Andere Intervention
99	Boehringer, I. F. WHO ICTRP: A 12 week double-blind, randomised, placebo-controlled, modified dose-escalation trial to investigate safety, efficacy, and pharmacokinetics of BIRT 2584XX tablets at doses of 100, 300 and 500 mg administered once daily in patients with moderate to severe psoriasis with a 12 week treatment extension for PASI 50 responders. 14-11-2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004328-18-FR	Andere Intervention
100	University Medical Centre St.Radboud, D. o. D. WHO ICTRP: Safety and efficacy of efalizumab in combination with methotrexate in patients with severe psoriasis: a comparative study. 8-7-2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001630-14-NL	Andere Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
101	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). WHO ICTRP: Evaluation de l'efficacitÃ© et de la tolÃ©rance de deux stratÃ©gies de prescription du MÃ©thotrexate dans le traitement du psoriasis - METHO-PSO. 15-2-2008. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007678-43-FR	Andere Vergleichstherapie
102	Merck Serono International, S. A. WHO ICTRP: Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVAÂ® (efalizumab) in the framework of the European Observational Safety Study 25878 (CLEARESTâ„¢) - CLEARESTâ„¢-TRAIL. 29-2-2008. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001377-28-FR	Andere Population
103	Mediquest Therapeutics Inc. WHO ICTRP: Phase IIB Dose Response and Safety Study of Topical Formulations. 3-4-2008. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004346-17-GB	Andere Vergleichstherapie
104	Centre Hospitalier Univ. WHO ICTRP: Fibrose hÃ©patique sous MÃ©thotrexate . 30-5-2008. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001149-24-FR	Anderer Studientyp
105	ANGELINI. WHO ICTRP: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of benzydamine hydrochloride cream in the treatment of plaque psoriasis: a proof-of-concept and dose-finding study - ND. 10-1-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013320-23-IT	Andere Intervention
106	Novartis Pharma Services. WHO ICTRP: A double blind, randomized, placebo controlled, multicenter, dose finding study of oral AEB071 assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) respoonse as a function of dose and treatment duration (primary outcome) in patients with plaque psoriasis - C2201. 21-1-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007160-19-AT	Andere Intervention
107	Novartis Pharma Services. WHO ICTRP: A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter regimen finding study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - AIN457A2211. 6-9-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007525-39-DE	Andere Intervention
108	Faculty of Medicine, O.-G.-U. M. WHO ICTRP: Skin Topoproteome under Adalimumab (HumiraÂ®) Treatment. 15-1-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018279-99-DE	Anderer Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
109	Novartis Pharma Services. WHO ICTRP: A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter dose ranging study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - A2220. 15-1-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016807-42-IS	Andere Intervention
110	Technical University Dresden, D. o. D. WHO ICTRP: Untersuchungen zur antipsoriatischen Wirkung der UVB-induzierten Synthese von 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 (1alpha, 25(OH)2D3, Calcitriol) in Keratinozyten lÃ¤sionaler psoriatischer Haut unter Verwendung des Cytochrom-P (CYP) Inhibitors Ketokonazol. 19-6-2008. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003590-27-DE	Anderer Studientyp
111	The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Trust. WHO ICTRP: The induction of apoptosis by anti-psoriatic treatments. 13-2-2006. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000707-34-GB	Andere Vergleichstherapie
112	Janssen-Cilag EMEA Medical Affairs. WHO ICTRP: AN EXPLORATORY TRIAL TO ASSESS NATURALISTIC SAFETY AND EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS TRANSITIONED TO USTEKINUMAB FROM PREVIOUS METHOTREXATE THERAPY (TRANSIT) - TRANSIT. 15-5-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008171-34-NL	Andere Intervention
113	Forward, P. G. WHO ICTRP: A randomised, double blind, placebo controlled efficacy and safety trial of different doses/dose regimens of FP187 compared to placebo in moderate to severe plaque psoriasis. 6-9-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020168-39-DE	Andere Intervention
114	Faculty of Medicine, O.-G.-U. M. WHO ICTRP: Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study). 13-1-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023901-36-DE	Anderer Studientyp
115	Other, Q. H. WHO ICTRP: Psoriasis and Geothermal Water. 28-5-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000604707	Andere Intervention
116	Novartis Pharma Services. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis assessing different doses and dose regimens. 27-5-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000767-27-GB	Andere Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
117	Individual Dr, A. B. WHO ICTRP: A prospective study to assess the effect of adalimumab on cardiovascular biomarkers in participants with severe chronic plaque psoriasis. 15-4-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000419763	Andere Intervention
118	Samsung Bioepis Co., L. WHO ICTRP: A Study Comparing SB4 to EnbrelÂ® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy. 20-2-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005026-30-HU	Andere Population
119	Academic Medical Center. WHO ICTRP: Optimising adalimumab treatment in psoriasis with concomitant methotrexate. 12-12-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004918-18-NL	Andere Intervention
120	Kristian, R. WHO ICTRP: Clinical trial for optimization of tretament schedule for methrotexate in patients with moderate to severe psoriasis vulgaris. 11-2-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002716-10-DE	laufend/keine Ergebnisse
121	Samsung Bioepis Co., L. WHO ICTRP: A Study Comparing SB5 to HumiraÂ® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy. 13-2-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005013-13-LT	Andere Population
122	Kyushu University Hospital. WHO ICTRP: Clinical trial for efficacy of proactive sequential therapy using topical active Vitamin D and corticosteroids on psoriatic vulgaris. 7-1-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005814	Andere Intervention
123	Erasmus Medical Center, D. o. D. a. V. WHO ICTRP: A comparison of the efficacy of oral fumarate and methotrexate therapy in the treatment of severe psoriasis. 8-1-2006. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR743	Andere Population
124	Academic Medical Center (. WHO ICTRP: An independent prospective randomised controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. 24-11-2008. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1559	laufend/keine Ergebnisse
125	Erasmus Medical Center, D. o. D. a. V. WHO ICTRP: Onderzoek naar de samenstelling van afweercellen in Psoriasis Artritis en Psoriasis. 17-8-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1956	Anderer Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
126	Academic Medical Center (. WHO ICTRP: Optimising adalimumab treatment in psoriasis with concomitant methotrexate. 4-7-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4499	Andere Intervention
127	University RMIT University. WHO ICTRP: Integrative medicine for plaque psoriasis combining Chinese herbal medicine with conventional therapy. 5-12-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000493640	Andere Intervention
128	Delenex Therapeutics, A. G. WHO ICTRP: A multi-center, blinded, randomized study to assess the safety, tolerability and efficacy of an application of DLX105 onto affected skin in comparison to placebo in patients with mild-to-moderate psoriasis vulgaris. 5-10-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001885-41-DE	Andere Intervention
129	University of Leeds (UK). WHO ICTRP: A study of pre-clinical joint disease in psoriasis and the imaging response to ustekinumab. 19-9-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18043449	Anderer Studientyp
130	Record Provided by the NHSTCT Register -. WHO ICTRP: Is the pulsed dye laser an effective adjuvant to topical therapy for psoriatic plaques? 29-9-2006. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN28336586	Andere Intervention
131	University Hospital Muenster. WHO ICTRP: CYA Versus MMF for Treatment of Moderate-Severe Psoriasis. 22-2-2006. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00295425	Andere Intervention
132	Swedish Medical Center. WHO ICTRP: Rituxan With or Without Methotrexate in Psoriatic Arthritis. 27-7-2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509678	Andere Population
133	University Hospital, G. C. WHO ICTRP: GLP-1 Receptors in Normal Skin and Skin From Patients With Psoriasis. 10-11-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01451905	Anderer Studientyp
134	Wayne State University. WHO ICTRP: Addition of Modulators of Homocysteine to Adalimumab Therapy in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. 10-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704599	Andere Intervention
135	Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies. WHO ICTRP: Swiss Dermatology Network of Targeted Therapies (SDNTT). 19-9-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01706692	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
136	Jochen, S. WHO ICTRP: Economic Evaluation of Systemic Treatments for Moderate-to-severe Psoriasis. 14-3-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01812954	Anderer Studientyp
137	medac, G. WHO ICTRP: Bioavailability in Patient With Psoriasis: Metoject Prefilled Pen. 24-3-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097173	Andere Vergleichstherapie
138	ASIS Corporation. WHO ICTRP: ASIS for Enbrel in Plaque Psoriasis. 4-9-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112097	Andere Intervention
139	King's College London. WHO ICTRP: Methotrexate Polyglutamates as a Marker of Clinical Response and Toxicity in the Treatment of Psoriasis. 22-5-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02174354	Anderer Studientyp
140	University Hospital Case Medical Center. WHO ICTRP: Comparative Effectiveness of Psoriasis Treatments on Systemic Inflammation. 30-12-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02330380	Andere Vergleichstherapie
141	Neena, K. WHO ICTRP: Clinical efficacy and safety of a standard allopathic treatment and a Unani regime in the treatment of a skin disorder called psoriasis. 20-10-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/142091/001253	Andere Intervention
142	School of Tropical Medicine. WHO ICTRP: Study to compare effectiveness of methotrexate-pioglitazone combination against methotrexate alone in patients of psoriasis, a skin disorder. 21-3-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/03/003505	Andere Vergleichstherapie
143	None. WHO ICTRP: Comparative assessment of effectiveness and safety of methotrexate, pioglitazone and their combination therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. 19-8-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/08/003904	Andere Vergleichstherapie
144	Cadila Healthcare limited. WHO ICTRP: A clinical trial intended to compare two formulations of Methotrexate tablets 2.5 mg, in patients with mild to severe psoriasis or Rheumatoid Arthritis. 4-3-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/04/004522	Andere Population
145	PGIMER. WHO ICTRP: PET based study for early detection of inflammation and effect of treatment in psoriasis. 8-7-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004842	Andere Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
146	Zhejiang Hisun Pharma Co Ltd. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of two drugs, Methotrexate tablets USP 15 mg / TrexallÃ‚Â® in Patients with suffering from psoriasis. 20-1-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/01/005427	Andere Vergleichstherapie
147	Zhejiang Hisun Pharma Co Ltd. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of two drugs, Methotrexate tablets USP 2.5 mg / RheumatrexÃ‚Â® in Patients with suffering from psoriasis. 2-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/02/005506	Andere Vergleichstherapie
148	Mashhad University of Medical Sciences, V. c. f. r. WHO ICTRP: Comparison the efficacy of Methotrexate with Immunace and Methotrexate alone on improvement of psoriasis vulgaris patients. 12-3-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014012016275N1	Andere Vergleichstherapie
149	Tehran University of Medical Sciences. WHO ICTRP: The effect of pioglitazone in psoriasis. 26-5-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012022279149N1	Andere Intervention
*EU Clinical Trials Register**		
150	Instituto de Medicina Molecular. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre, randomized, double-blind, parallel group study to compare the efficacy of golimumab in combination with methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy, in improving dactylitis and enthesi.. 10-1-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000643-40	Andere Vergleichstherapie
151	Amgen Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriasis. 24-11-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013539-39	Andere Intervention
152	Amgen Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, randomized, double-blind study evaluating the efficacy and safety of ABP 501 compared with Adalimumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis. 25-9-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000537-12	Andere Intervention
153	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc., C. R. a. D. A 2-Part Open-label Study to Assess the Clinical Benefit and Long-term Safety of Etanercept in Children and Adolescents With Extended Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Enthesitis-Relate.. 19-8-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012520-84	Andere Population

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
154	Wyeth Pharmaceuticals, G. M. A. D. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Etanercept in the Treatment of Subjects with Psoriasis. 1-2-2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002629-36	Andere Vergleichstherapie
155	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc.Clinical research and Development. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. 28-9-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005936-29	Andere Intervention
156	Wyeth Pharmaceuticals France. A 3 Month, Randomised, Open Label, Parallel Group, Descriptive Study to Explore and Compare Perceptions and Satisfaction for Two Different Delivery Mechanisms for Etanercept (Etanercept Autoinjecto.. 8-6-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006309-96	Andere Intervention
157	Wyeth Pharmaceuticals France. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio aleatorizado y en doble ciego, dirigido a evaluar la eficacia y la seguridad de etanercept 50 mg dos veces a la semana y etanercept 50 mg una vez a la semana en el tratamiento de la psorias.. 20-6-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001724-12	Andere Intervention
158	Medical Faculty, O.-G.-U. M. ClinicalTrialsRegister.eu: Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment. 9-1-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006227-31	Andere Intervention
159	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc.A Pfizer Company, P. P. U. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized Open-label Study Comparing 2 Different Strategies For Management of Subjects With Plaque Psoriasis Who Have Responded to Etanercept Treatment. 22-12-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004439-39	Andere Intervention
160	Pfizer Inc, 2. E. 4. S. N. Y. N. 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS. 15-11-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020002-15	Andere Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
161	Pfizer Inc.235 East 42nd Street, N. Y. 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE.. 5-4-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019988-10	Andere Intervention
162	Pfizer Inc.235 East 42nd Street, N. Y. 1. U. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE.. 31-3-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020003-73	Andere Intervention
163	Pfizer Inc, 2. E. 4. S. N. Y. N. 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS .. 5-10-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020004-30	Andere Intervention
164	Pfizer Inc., 2. E. 4. S. N. Y. N. 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) OR ADALIMUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. Paedi.. 7-11-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003668-55	Andere Population
165	Pfizer Inc., 2. E. 4. S. N. Y. N. 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A LONG-TERM, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF TOFACITINIB (CP-690,550) FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS Paediatric investigation plan numbers - (P/144/2010),(P/162/2011) and (P/0064/2012). 26-3-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002169-39	Andere Population
166	Pfizer Inc.235 East 42nd Street, N. Y. N. 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, MIXED-BLIND, PARALLEL-GROUP TREATMENT WITHDRAWAL AND RE-TREATMENT STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVE.. 8-2-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020005-32	Andere Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
167	Pfizer Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPONS.. 23-10-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001368-46	Andere Population
168	Radboud University Nijmegen Medical Centre - Department of Dermatology. ClinicalTrialsRegister.eu: The effect of adalimumab on immune markers in lesional psoriatic skin. 7-11-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001952-32	Andere Intervention
169	Centocor BV. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNFalfa Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. 7-6-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003298-10	Andere Population
170	Centocor B.V. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Trial of CNTO 1275, a Fully Human Anti IL 12 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic.. 13-2-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003525-92	Andere Population
171	Centocor B.V. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing CNTO 1275 and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. 15-5-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003444-30	Andere Intervention
172	Novartis Pharmaceuticals UK Limited. ClinicalTrialsRegister.eu: Secukinumab In patients with moderate to severe active, chronic plaque psoriasis who have failed on TNFÎ± antaGoNists: A clinical Trial EvalUating Treatment REsults. 6-9-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001855-11	Andere Intervention
173	Novartis Pharma Services AG. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term effi.. 8-4-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004439-22	Andere Population
174	Celgene Corporation. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. 17-12-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018385-23	Andere Population

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
175	Celgene Corporation. A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF TWO DOSES OF APREMILAST (CC-10004) IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. 27-12-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018386-32	Andere Population
176	Celgene Corporation. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and.. 1-12-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019941-24	Andere Population
177	Celgene Corporation, I. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Comparison Study of CC-10004 in Subjects with Moderate-to-severe Plaque-Type Psoriasis. 8-6-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000057-22	Andere Intervention
178	Janssen Biologics B.V. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL 12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Ps.. 29-12-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012264-14	Andere Population
179	Janssen Biologics B.V. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Ps.. 22-3-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012265-60	Andere Population
180	Medical Faculty, O.-G.-U. M. ClinicalTrialsRegister.eu: Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. 22-2-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018517-29	Anderer Studientyp
181	UZ KULeuven, s. o. R. ClinicalTrialsRegister.eu: Nail involvement in psoriatic arthritis: a cross-sectional and observational prospective study. 28-9-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000699-32	Andere Population
182	Bristol-Myers Squibb International Corporation. A Phase 3 Randomized Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept Subcutaneous Injection in Adults with Active Psoriatic Arthritis. 2-8-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002798-80	Andere Population

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
183	Bristol-Myers Squibb International Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Ranging, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Clazakizumab Subcutaneous Injection in Adults with Active Psoriatic.. 19-1-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004016-29	Andere Intervention
184	Dept of medical sciences, R. ClinicalTrialsRegister.eu: Dermal inflammation in psoriatic arthritis, the association to molecular mass of hyaluronan and effect of adalimumab. A prospective, open-label, multi-center study of hyaluronan molecular mass dis.. 27-6-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004940-31	Andere Population
185	Asklepios-Klinik Sankt Augustin. a multicentre, open, uncontrolled phase IIIb study to evaluate the efficacy and safety of Etanercept 0,8 mg/kg body weight (bw) given once weekly to patients with polyarticular-course juvenile idi.. 5-6-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000255-34	Andere Population
186	Radboud University Nijmegen Medical Centre. ClinicalTrialsRegister.eu: Comparison of efficacy, safety and costs of outpatient biological treatment for psoriasis in daily clinical practice. 2-12-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015099-86	Andere Vergleichstherapie
187	Lux Biosciences, I. A Multi-center, Double-Masked, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects with Active Non-Infectious Uveitis Involving the Inte.. 16-3-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022128-63	Andere Population
188	Abbott GmbH & Co.KG. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-center, Randomized, Vehicle-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Adalimumab in Combination with Topical Treatment (Calcipotriol/Betamethasone) in Subjects with Moderate to .. 19-11-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003073-97	Andere Intervention
189	SCHERING-PLOUGH. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center, open-label trial evaluating the Efficacy, Safety and the Impact on Quality of Life of Infliximab Therapy in patients with moderate to severe psoriasis not responding and/or intolera.. 27-1-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004465-41	Andere Intervention
190	Vienna Medical University. A multi-centre randomized placebo-controlled double blind study of Rituximab in patients with active PsA. 29-5-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000844-17	Andere Population

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschluss in Subpopulation A/Ausschlussgrund
191	Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals NHS Trust. ClinicalTrialsRegister.eu: Psoriasis, Folic Acid Supplementation and Plasma Homocysteine Levels. 21-12-2004. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002306-29	Anderer Studientyp
192	Investigator Trondheim Hudlegesenter AS. ClinicalTrialsRegister.eu: Classification and characterization of patient suffering from moderate to severe plaque psoriasis responding to subcutaneous administered efalizumab. 24-8-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000480-25	Andere Intervention
193	University of Leeds. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised controlled single-blind trial to compare intensive management vs standard care in early psoriatic arthritis. 2-3-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004757-28	Andere Population
194	University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, single-centre, feasibility study evaluating the prevalence of diagnostic clinical imaging features of subclinical enthesitis in patients with moderate to severe plaque psoriasis and .. 7-2-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002640-25	Anderer Studientyp
195	Technische UniversitÃ¤t Dresden. ClinicalTrialsRegister.eu: Uncontrolled, open Phase IIa study to investigate efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis (PPP). 28-11-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003922-70	Andere Population
196	Technical University of Dresden, f. o. m. ClinicalTrialsRegister.eu: Untersuchung des PhÃ¤notyps und der Funktion proinflammatorischer dendritischer Zellen wÃ¤hrend einer Therapie der Psoriasis vulgaris mit einem TNFalpha Antagonisten Investigation of phenotype and f.. 3-6-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007170-30	Anderer Studientyp
*PharmNet.Bund**		
-	-	-

* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.

Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:
Clinical Trials.GOV: Last updated
International Clincial Trials Registry Platform WHO: Daten Registration
EU Clinical Trials Register: Start Date
PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-370 *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 4-370 *inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-370 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CAIN457A2317

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Nachweis der Wirksamkeit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab basierend auf der PASI 90 Response zu Woche 16 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und Bewertung der Sicherheit, Tolerabilität und Langzeit-Wirksamkeit bis zu einem Jahr. **Statistische Nullhypothesen** Es besteht kein Unterschied in der PASI 90 Response zwischen der Secukinumab- und der Ustekinumab-Gruppe. **Getestete Hypothesen**: H_1: Bezogen auf die PASI 90 Response in Woche 16 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab. H_2: Bezogen auf die PASI 75 Response in Woche 4 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab. H_3: Bezogen auf die PASI 90 Response in Woche 52 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert; Zuteilungsverhältnis 1:1 **Verblindung**: doppelblind **Studienhorizon**t: 3 Studienphasen • Screening (1-4 Wochen) • Behandlungsphase 1 (Randomisierung bis Woche 16) • Behandlungsphase 2 (Woche 16 bis 52) • Behandlungsphase 3 (Woche 53 bis 104) **Design**: aktiv-kontrolliert, zweiarmig, parallel **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1:</u> • Einschluss der Woche-24-Analyse und der Subgruppen-Definition • Folgende explorative Ziele sind nur für eine Teilmenge der Patienten aus Kohorte 1 und Kohorte 2 gültig, die definierte Kriterien (DLQI >10 beim Screening; kein Ansprechen oder Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber mindestens einer Phototherapie; kein Ansprechen oder Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber mindestens zwei konventionellen systemische Therapien (Ciclosporin, Methotrexat, Retinoide, Fumarsäureester) erfüllen: o Nachweis der Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Ustekinumab basierend der PASI 90 Response in W 24 o Nachweis der Wirksamkeit von Secukinumab verglichen mit Ustekinumab hinsichtlich PASI 50/75/90/100 Response und dem IGA mod 2011 oder der Zeit bis zum Erreichen einer Response bis W 52 o Nachweis der Wirksamkeit von Secukinumab verglichen mit Ustekinumab hinsichtlich der Veränderungen des EQ-5D und DLQI o Nachweis der Effekte von Secukinumab verglichen mit Ustekinumab hinsichtlich des WPAI-PSO, des Schmerzes und Juckreizes unter Verwendung einer NRS und des HAQ-DI bei Patienten mit PsA o Nachweis der klinischen Sicherheit und Toleranz der Secukinmab-Behandlung gemessen an den Vitalzeichen, klinischen Laborparametern und unerwünschten Ereignissen. • Zusammenfassungen der fortlaufenden und Ausgangsdaten über die Demografie für die randomisierte Teilmenge werden ebenfalls geliefert. • Zwischenanalyse für Teilmenge der Patienten, deren DLQI >10 beim Screening und keine Ansprechen oder Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber mindestens einer Phototherapie und mindestens zwei konventionellen systemischen Therapien aufweisen, in W 24 • Update der Compliance Kalkulation, um Placebo Injektionen einzuschließen • Korrektur einiger Fehler • Entfernung der Sensitivitätsanalysen für Patienten, die bestimmte Kriterien erfüllen • CTCAE Grade für HGB in g/L wurde hinzugefügt, dafür wurde mmol/L entfernt • Entfernung der CTCAE Grade für angestiegene Baseline-Werte von Kreatinin

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Einschluss LG19 und LG20 für leberbezogene Ereignisse • Einschluss der Sektion Zusammensetzung der spezifischen Sicherheitsevaluation und Einschluss der modifizierten Untersektion für wichtige Risiken • Entfernung der Chi-Quadrat Analyse aus den EQ-5D Kategorien • Entfernung des statistischen Anhangs aus MI • Entfernung der *Zeit bis zu einer nicht schwerwiegenden Infektion*-Analyse • Einschluss des Begleitgegenstands Rollstuhl für die HAQ-DI Bewegungskategorie Amendment 2: • Verlängerung der Studiendauer auf insgesamt 104 Wochen um die Langzeitwirksamkeit und –sicherheit von Secukinumab untersuchen zu können. • als weiteres Ausschlusskriterium wurde aufgenommen, dass Frauen während der Behandlung und bis zu 16 Wochen nach Behandlungsende eine hoch effektive Verhütungsmethode verwenden müssen • Änderung der Subgruppen-Definition: Patienten mit (PASI > 10 oder BSA > 10) und DL-QI > 10 sowie mangelndes Ansprechen oder Kontraindikation oder Unverträglichkeit bei mindestens einer konventionellen systemischen Psoriasistherapie • Für Variablen der PASI- und IGA Responses wurde die Pure-Non-Responder-Imputation eingeschlossen • Zentrierung für fortlaufende Kovariate werden nicht benötigt und wurden aus der ANCOVA-Analyse entfernt • Details der Multiplen Imputation (MI) wurden für die ESTIMATE und STDERR Transformation in den Odds bzw. Log-Odds erneuert (sowohl vor als auch nach der MIANALYZE Prozedur) • Korrektur der Formel für die WPAI-Variable
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Fähigkeit, mit dem Prüfarzt zu kommunizieren und das Procedere zu verstehen sowie sich an die Anforderungen der Studie halten zu können. • Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten • Frauen und Männer ≥18 Jahre • Mittelschwerer bis schwere chronische Plaque-Psoriaris (PASI-Score ≥ 12, einem IGA mod ≥ 3 (bei einer Skala von 0-4) sowie einer betroffenen Körperoberfläche (BSA) ≥ 10 %) • Diagnose mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• unzureichende Krankheitskontrolle mit topischer Behandlung und/oder Phototherapie und/oder vorheriger systemischer Therapie **Ausschlusskriterien** • Andere Psoriasis-Arten als chronische Plaque-Psoriasis • Arzneimittel-induzierte Psoriasis • Gleichzeitige Einnahme von unzulässiger Medikation. (Washout-Phasen gemäß Studienprotokoll) • Vorherige Einnahme von Secukinumab oder anderen IL-17A- oder IL-Rezeptor- Modulatoren • Vorherige Therapie von Ustekinumab • Therapie mit einem anderen Studienpräparat innerhalb der ersten 4 Wochen nach Studienbeginn oder während einer Periode von 5 Halbwertszeiten des Studien-präparates. • Schwangerschaft und Stillzeit • Gebärfähige Frauen ohne wirksame Verhütungs-methoden (während der Studie und 16 Wochen nach Therapieende) • Andere entzündliche Krankheiten (außer Psoriasis), welche die Bewertung des Nutzens der Secukinumab-Therapie beeinflussen • Grunderkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes zur Immunschwäche des Patienten führen oder eine immunmodulatorischen Therapie erfordern • Bestehende oder kürzlich manifestierte demyelinisierende Erkrankung des zentralen oder peripheren Nervensystems • Signifikante medizinische Probleme, u. a. unkontrollierter Bluthochdruck, kongestive Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) • Serumkreatinin > 176,8 µmol/l (2,0 mg/dl) • Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) < 2.500/µl, Plättchenzahl < 100.000/µl, Neutrophilenzahl < 1.500/µl oder Hämoglobinwert < 8,5g/dl bei Screening • Systemische Infektion (Ausnahme: Erkältung) innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung und regelmäßig auftretende Infektionen. Im Ermessen des Prüfarztes: vorheriger Aufenthalt in endemischen Mykose-Regionen oder Bedingungen, die zu einer Prädisposition für Infektionen führen können (z.B. fortgeschrittener oder schlecht eingestellter Diabetes) • Historie einer bestehenden, chronischen oder rezidivierenden Infektionskrankheit oder einer aktiven Tuberkulose zum Screening-Zeitpunkt. Patienten mit positivem oder intermediärem QFT-Testergebnis können an der Studie teilnehmen, wenn Tuberkulose Behandlung 12 Wochen vor Randomisierung abgeschlossen ist und keine aktive Tuberkulose nachweisbar ist. Wenn eine latente Tuberkulose

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nachweisbar ist, muss die Behandlung vor der Randomisierung entsprechend der länderspezifischen Leitlinien initiiert und beibehalten werden. • Vorherige Medikation aufgrund von HIV; Hepatitis B oder C vor Randomisierung • Historie einer lymphoproliferativen Erkrankung, jede bekannte Malignität oder eine maligne Organerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre (ausgeschlossen: behandelte Basalzellkarzinome oder aktinische Keratose ohne Evidenz für ein Rezidiv innerhalb der letzten 12 Wochen; entfernte lokale Zervixkarzinome oder nicht-invasive maligne Darmpolypen) • Bestehende schwere progressive oder unkontrollierte Erkrankung, welche nach Meinung des Prüfarztes dazu führt, dass Patient für die Studie ungeeignet ist • Unfähigkeit und fehlende Bereitschaft sich wiederholten Venenpunkturen zu unterziehen • Medizinische oder psychiatrische Störung, welche nach Meinung des Prüfarztes zu Protokollverletzungen führen würde • Bestehender oder ehemaliger Alkohol- oder Drogenabusus während der letzten 6 Monate vor Randomisierung • Geplante Lebendimpfungen während der Studie oder 6 Wochen vor Randomisierung • Patienten, die während der Studie UV-Strahlen-Exposition nicht vermeiden wollen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 100-150 Studienzentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Secukinumab 300 mg** <u>Behandlungsphase 1:</u> Secukinumab 300 mg zu W 0, 1, 2, 3 und ab W 4 Q4W, je 2 s. c.-Inj. à 150 mg <u>Behandlungsphase 2:</u> Secukinumab 300 mg Q4W, je 2 s. c.-Inj. à 150 mg <u>Behandlungsphase 3:</u> Secukinumab 300 mg Q4W, je 2 s. c.-Inj. à 150 mg bis zum Datenbankschluss, danach Secukinumab 300 mg Q4W, je 2 s. c.-Inj. à 150 mg als Open-Label **Ustekinumab (Patienten mit einem KG ≤ 100 kg)** <u>Behandlungsphase 1:</u> Ustekinumab 45 mg zu W 0, 4, 16 je 1 s. c.-Inj. Ustekinumab-Placebo zu W 0, 4, 16 je 1 s. c.-Inj., Secukinumab-Placebo zu W 1, 2, 3, 8, 12 je 2 s. c.-Inj. <u>Behandlungsphase 2:</u> Ustekinumab 45 mg Q12W je 1 s. c.-Inj. Ustekinumab-Placebo Q12W je 1 s. c.-Inj., Secukinumab-Placebo zu W 20, 24, 32, 36, 44, 48 je 2 s. c.-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Inj. Behandlungsphase 3: Patienten unter Ustekinumab führen die Therapie wie in Behandlungsphase 2 fort und beenden die Behandlung nachdem die Datenbank geschlossen wurde. **Ustekinumab (Patienten mit einem KG > 100 kg)** Behandlungsphase 1: Ustekinumab 90 mg zu W 0, 4, 16 je 2 s. c.-Inj. à 45 mg Secukinumab-Placebo zu W 1, 2, 3, 8, 12 je 2 s. c.-Inj. Behandlungsphase 2: Ustekinumab 90 mg Q12W je 2 s. c.-Inj. à 45 mg Secukinumab-Placebo zu W 20, 24, 32, 36, 44, 48 je 2 s. c.-Inj. Behandlungsphase 3: Patienten unter Ustekinumab führen die Therapie wie in Behandlungsphase 2 fort und beenden die Behandlung nachdem die Datenbank geschlossen wurde.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien** Nachweis der Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab im Hinblick auf: • Anteil PASI 90 Responder zu Woche 16 **Sekundäre Zielkriterien** Nachweis der Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab im Hinblick auf: • Anteil der PASI 75 Responder in Woche 4 • Anteil der PASI 90 Responder in Woche 52 **Explorative Endpunkte** • Untersuchung der Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinimab basierend auf dem Anteil der PASI 90 Responder in Woche 12. • Untersuchung der Wirksamkeit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab hinsichtlich PASI 50/75/90/100 und IGA mod 2011 0 oder 1 Response bis Woche 52 • Untersuchung der Wirksamkeit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab hinsichtlich Änderungen im EQ-5D und DLQI bis Woche 52 • Untersuchung der Auswirkungen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab hinsichtlich WPAI-PSO bis Woche 52 • Untersuchung der Auswirkungen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab hinsichtlich des Health Assessment Questionnaire-disability index (HAQ-DI) bei Personen mit Psoriasis-Arthritis (PsA) bis Woche 52 • Untersuchung der Auswirkungen der Behandlung mit Secukinumab und Ustekinumab hinsichtlich der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Psoriasis-Tagebuch Items Schmerz, Juckreiz und Schuppung mittels einer numerischen Rating-Skala (NRS) bis Woche 52 • Untersuchung der klinischen Sicherheit und Verträglichkeit der Secukinumab-Behandlungsschemata auf Basis von Vitalparametern und Laborwerten sowie der Überwachung bezüglich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Ansprechen auf eine Therapie mit Secukinumab und vorheriger systemischer Psoriasis-Therapie und dem Misserfolg vorheriger Biologika-Therapien • Untersuchung des kumulativen Nutzens über 52 Wochen mittels AUC-Bestimmung (Area under the curve) bezüglich der prozentualen Änderung des PASI-Wertes zur Baseline • Untersuchung der Langzeitwirksamkeit, -sicherheit und –verträglichkeit von Secukinumab bis Woche 104
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Da die Studiendauer auf 104 Wochen verlängert wurde ist als zusätzlicher explorativer Endpunkt folgender hinzugekommen: • Untersuchung der Langzeitwirksamkeit, -sicherheit und –verträglichkeit von Secukinumab bis Woche 104
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Gepowert auf PASI 90 Response zu Woche 16 • Erwartete Responseraten: o Secukinumab 300 mg: PASI 90 Responserate zu Woche 16: 55 % o Ustekinumab: PASI 90 Responserate zu Woche 16: 0,44 (95% KI [0,41, 0,48]) bei 45 mg PASI 90 Responserate zu Woche 16: 0,50 (95% KI [0,46, 0,54]) bei 90 mg Kombiniert nicht gewichtsabhängig PASI 90 Responserate zu Woche 16: 0,47 (95% KI [0,45, 0,50]) • Teststärke: > 99 % (Chi-Quadrat-Test) • $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) • Zuteilungsverhältnis von 1:1: Fallzahl von 320:320 (640Patienten).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:** • Rücknahme der schriftlichen Einverständniserklärung • UE, die unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten einen Abbruch der Studienteilnahme erforderlich machen (Ermessen des Prüfarztes) • Jede Abweichung der Laborergebnisse, die unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten eine weitere Teilnahme ausschließt (Ermessen der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfarztes) • Schwangerschaft • Einnahme verbotener Begleitmedikation • Notfallentblindung
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung via Interactive Response Technology (IRT)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Strata:** • geografische Region • Körpergewicht
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	**Übermittlung der Zuteilung** IRT **Allocation Concealment** Der Prüfarzt prüft die Einschluss- und Ausschlusskriterien, leitet sie an die Interactive Response Technology weiter, welches eine Randomisierungsnummer als Verbindung vom Studienteilnehmer zum Behandlungsarm und zur Spezifikation der Nummer des Behandlungspakets generiert. Die Nummer wird keinem an der Studie beteiligten Personal außer dem zubereitenden Apotheker oder einer anderen dazu qualifizierten Person bekannt gegeben.
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?	**Erstellung der Randomisierungsliste und Durchführung der Zuteilung** Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch IRT **Aufnahme in die Studie** durch den Prüfarzt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Verblindung durch IRT-Gruppenzuteilung Die Vorbereitung der Studienbehandlung erfolgte durch nicht verblindete Apotheker oder anderes dazu qualifiziertes Personal. Im Falle eines Patienten-Notfalls konnte die Verblindung aufgehoben werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Secukinumab und Secukinumab-Placebo sind in einer identischen Verpackung verpackt. Um die Verblindung der Patienten und behandelnden Personen trotzdem zu gewährleisten, erfolgte die Zubereitung der Placebo- und Verum-Präparate ausschließlich durch einen entblindeten Apotheker oder entblindetes zur Zubereitung qualifiziertes Personal des jeweiligen Prüfzentrums. Die Zuordnung der von Novartis bereits vorgefüllten Ustekinumab- und Ustekinumab-Placebo-Spritzen wurde durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die Bewertung der Efficacy-Endpunkte wurde das Full Analysis Set, für sicherheitsbezogene Variablen das Safety Set und für die Baselinecharakteristika das Randomized Set zugrunde gelegt. Die deskriptive Statistik für kontinuierliche Variablen enthält u. a. Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, unteres Quartil, Median, oberes Quartil. Die deskriptive Statistik für diskrete Variablen ist in Kontingenztabellen dargestellt und enthält absolute und relative Häufigkeiten. Soweit nicht anders benannt, sind die p-Werte als zweiseitige p-Werte und zweiseitige Konfidenzintervalle mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. **Analyse der primären Endpunkte** Primäre Analysemethode war der stratifizierte CMH. Der Test wurde nach geographischer Region und Gewicht stratifiziert. Falls die Response-Raten in einem Behandlungsarm 0% oder 100% betrugen, wurde der exakte Fisher Test angewendet. Der primären Analyse wurde das Full Analysis Set (FAS) zugrunde gelegt. Eine Analyse auf Basis des Per-Protocol Sets (PPS) wurde nur dann durchgeführt, wenn es als notwendig für zusätzliche Sensitivitätsanalysen erachtet wurde. **Analyse der primären und sekundären Endpunkte:** Die Studienhypothesen der primären und sekundären Schlüssel-Endpunkte wurden sequentiell getestet, wobei ein Signifikanzniveau von 5 % (Family-Wise I-Fehler) verwendet wurde. **Weitere Analysen zu sekundären Variablen** Neben der Darstellung von Summenstatistiken für einige Endpunkte, wurde für den Nicht-Unterlegenheitsvergleich bezüglich der PASI 90 Response in Woche 16 eine stratifizierte Mantel-Haenszel-Risikodifferenz für jede Secukinumab-Dosis minus Ustekinumab und das jeweilige Konfidenzintervall berechnet. Die Nicht-Unterlegenheitsspanne Δ war mit 10 % vordefiniert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeit bis PASI 75 response bis Woche 16 Unterschiede zwischen den Therapien wurden mit einem Log-Rank-Test analysiert. Stratifiziert wurde nach geographischer Region und Gewicht. Verglichen wurden die kumulierten Raten der Secukinumab Behandlungsgruppe mit Placebo und Ustekinumab. Die HRs und die dazugehörigen 95%-igen Konfidenzintervalle wurden mit einem stratifizierten Cox- Regressionsmodell berechnet (stratifiziert nach geographischer Region und Gewicht). *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* Aus dem Psoriasis-Tagebuch wurden wöchentliche Mittelwerte (bis Woche 16) für die 16 Fragen des Tagebuchs ermittelt. Darüber hinaus erfolgten separate Analysen zu Psoriasis-bedingtem Juckreiz, Schmerz und Schuppung. Es wurden die wöchentlichen Veränderung in Prozent sowie die absolute Veränderung (Baseline bis Woche 16) mithilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Für den EQ-5D-Fragebogen wurde anhand der Summenstatistik der Gesundheitszustand pro Arztbesuch und Behandlungsgruppe gezeigt. Zudem wurden die Behandlungsgruppen mithilfe des Chi-Quadrat Tests verglichen. **Sicherheitsbezogene Endpunkte** Die Auswertung der sicherheitsbezogener Endpunkte und der Pharmakinetik basiert auf dem Safety Set. Unerwünschte Ereignisse wurden für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Dargestellt wurden Anzahl und Prozentzahl von Patienten, die ein UE, ein UE einer bestimmten primären SOC (System-Organ-Class) und ein UE nach einem bestimmten Preferred Term hatten. Außerdem wurden UE nach Schweregrad und Studienmedikation dargestellt. Des Weiteren wurden UE nach standardisierten MedDRA-Abfragen zusammengefasst. Eine separate Zusammenfassung erfolgte für Tod, schwerwiegende UE, weitere zum Studienabbruch führende UE und für UE, welche zu einer Dosisänderung führten (inkl. Abbruch der Studienmedikation). Labordaten wurden in 2 Gruppen dargestellt (Hämatologie und klinische Chemie). Die Veränderung von Baseline bis zu jeder Studienvisite wurde nach Labortest und Behandlungsgruppe deskriptiv zusammengefasst. Zusätzlich werden Änderungen der Laborwerte gemäß der Common Toxicity Grade Criteria (CTC) zusammenfassend tabellarisch dargestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die primären Zielkriterien, ausgewählte sekundäre Zielkriterien und ausgewählte Sicherheitsendpunkte wurden anhand der folgenden Subgruppen ausgewertet: • Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg) • Region (Asien und Afrika, Osteuropa, Nordamerika und Australien, Westeuropa) • Vorherige systemische Therapie (ja/nein) • Vorherige Biologika-Therapie (ja/nein) • Vorherige Therapie mit Nicht-Biologika (ja/nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 640 Studienteilnehmer: • Ustekinumab: 320 Studienteilnehmer • Secukinumab: 320 Studienteilnehmer b) keine Angaben c) keine Angaben
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Fehlende Daten wurden für die Response-Variablen mit „keine Response“ imputiert, unabhängig vom Grund des Fehlens (NRI). Als Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich eine multiple Imputationsmethode angewandt. Fehlende Daten für stetige Variablen wurden mit dem letzten verfügbaren Wert ersetzt (LOCF)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening-Phase: -1-4 Wochen Behandlungsphase 1: 16 Wochen Behandlungssphase 2: 36 Wochen Behandlungsphase 3: 52 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet

a: nach CONSORT 2010.
Quellen: Studienbericht und SAPs der CAIN457A2317-Studie (2-4)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

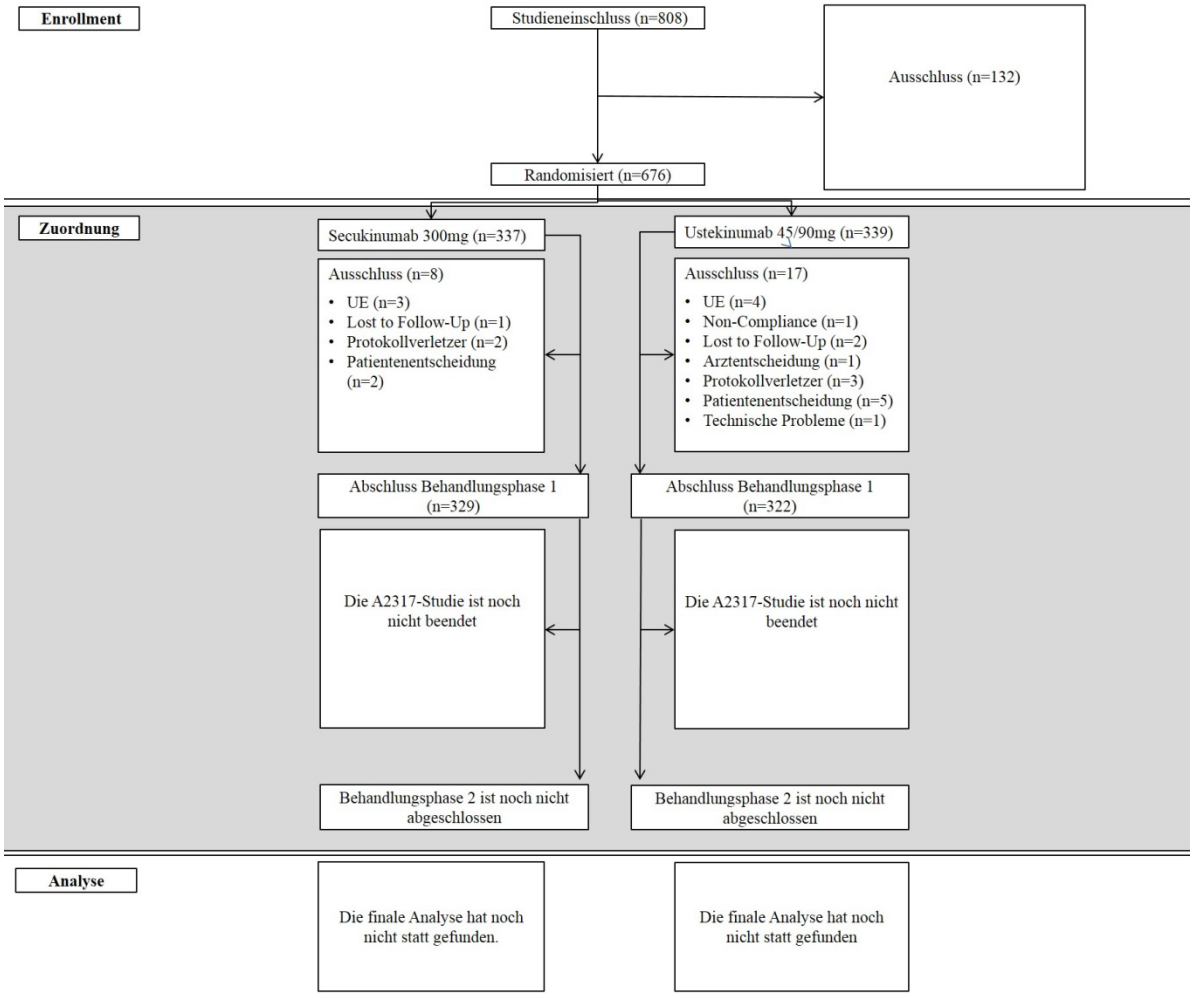


Abbildung 4-13: Patientenfluss-Diagramm Studie CAIN457A2317

Da die CAIN457A2317-Studie noch nicht beendet ist, können die Angaben im Flow-Chart nur bis zum Abschluss der Behandlungsphase 1 (Woche-16-Daten) gemacht werden.

Eingeschlossene Studien – indirekte Vergleiche

Tabelle 4-371 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CAIN457A2223

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Messung der histologischen Umkehrrate sowie die Untersuchung der Wirksamkeit auf molekulare Pfade und Biomarker bei Patienten, die 12 Monate mit Secukinumab 300 mg aufgrund einer chronischen Plaque-Psoriasis behandelt wurden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert; Zuteilungsverhältnis 2:1 **Verblindung**: doppelblind **Studienhorizon**t: 1 Behandlungsphase **Design**: aktiv-kontrolliert, zweiarmig, parallel **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: II
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1: • Ergänzung einer optionalen Hautbiopsie zur Feststellung der Hautgewebeniveaus zu Woche 24 • Überarbeitung des Besuchszeitplans, um die Anzahl an Standortbesuchen zu verringern und um die Follow-up Periode zu verkürzen Amendment 2: • Überwachung von signifikanten und rapiden dosisbedingten Reduktionen der Keratinozyten-proliferation, T-Zellen, dendritischen Zellinfiltration sowie des mRNA Expressionsprofils während der Einnahme eines IL-17A Antagonisten • Verschiebung einiger sekundärer Ziele zu den explorativen Zielen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Schriftliche Einverständniserklärung • Männer und Frauen zwischen 18 und 75 Jahren • chronische Plaque-Psoriasis, die mind. 6 Monate vor Randomisierung diagnostiziert wurde • moderate bis schwere Psoriasis definiert als PASI Score von mind. 12 und IGA mod 2011 von mind. 3 sowie BSA von mind. 10 % zum Zeitpunkt der Randomisierung • Bewerber um systemische Therapie, definiert als an

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		chronischer Plaque-Psoriasis erkrankt und inadäquat kontrolliert durch: o topische Behandlung und/oder o Phototherapie und/oder o frühere systemische Therapie • Frauen im gebährfähigen Alter waren während der Studie und bis 16 Wochen nach Behandlungsstopp dazu gehalten eine effektive Verhütungsmethode zu verwenden. Diese sind: o Kondome o Diaphragma o Vaginalpessar o totale Abstinenz o weibliche Sterilisation o Sterilisation des männlichen Partners o Nutzung von hormonellen Verhütungsmethoden **Ausschlusskriterien** • Andere Psoriasis-Arten als chronische Plaque-Psoriasis • Arzneimittel-induzierte Psoriasis zur Randomisierung • Gleichzeitige Einnahme von unzulässigen Psoriasis Behandlungen oder unzulässigen nicht-Psoriasis Behandlungen • Bekannte Immunschwächung (z. B. AIDS) zum Screening und/oder zur Randomisierung • Klinisch signifikanter abnormaler Labortest zur Randomisierung, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten von der Teilnahme an der Studie abhalten • Schwangere oder stillende Frauen • Serumkreatinin > 176,8 µmol/l (2,0 mg/dl) • Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) < 2.500/µl, Plättchenzahl < 100.000/µl, Neutrophilenzahl < 1.500/µl oder Hämoglobinwert < 8,5g/dl bei Screening • Aktive systemische Infektion während der letzten 2 Wochen vor Randomisierung • Historie einer laufenden, chronischen oder wiedergekehrten Infektionskrankheit oder Evidenz für Tuberkulose beim Screening. • Positives HIV, HBsAG oder HCV Testergebnis • Eine durch einen Leberfunktionstest festgestellte Leberkrankheit oder Leberverletzung • Historie einer Herzinsuffizienz (NYHA ≥III) oder einer unkontrollierten Hypertension (systolisch ≥160 mmHg, diastolisch ≥95 mmHg) zum Screening und/oder zur Randomisierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Historie einer lymphoproliferativen Erkrankung, jede bekannte Malignität oder eine maligne Organerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre • Bestehende schwere progressive oder unkontrollierte Erkrankung, welche nach Meinung des Prüfarztes dazu führt, dass Patient für die Studie ungeeignet ist • Widerwillen oder Unfähigkeit sich einer wiederholenden Venenpunktur oder Selbstinjektion mit dem Pen zu unterziehen • Bestehender oder vorheriger Alkohol- oder Drogenabusus während der letzten 6 Monate vor Randomisierung • Pläne zur Injektion von Lebendimpfstoffen während der Studie oder 6 Wochen vor der Randomsierung • Einnahme von Prüfmedikationen innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung oder innerhalb einer Periode von 5 Halbwertszeiten der Prüfmedikation • Historie einer Allergie gegenüber einem humanen oder humanisierten biologischen Agent zum Screening und(oder zur Randomisierung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 10 Studienzentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Secukinumab-Gruppe** • 1x wöchentlich Secukinumab 300 mg (Tag 1, Wochen 1, 2, 3,4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52) • 1x wöchentlich Placebo (Wochen 13, 14, 15) **Placebo-Gruppe** • 1x wöchentlich Placebo (Tag 1, Wochen 1, 2, 3, 4 und 8) • 1x wöchentlich Secukinumab 300 mg (Wochen 13, 14, 15, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien** Evaluierung des Anteils an Patienten, welche zu Woche 12 nach 6 Dosierungen Secukinumab 300 mg eine Umkehr der histologischen Hautkrankheit erreicht hatten, im Vergleich mit den Patienten, die einen Placebo erhielten. **Sekundäre Zielkriterien** <u>In Zwischenanalyse berücksichtigt:</u> • Messung der Sicherheit und Tolerabilität von Secukinumab bei Patienten mit chronischer Psoriasis <u>Nicht in Zwischenanalyse berücksichtigt:</u> • Evaluierung des Anteils an Patienten, welche zu Woche 52 nach 6 Dosierungen Secukinumab 300 mg eine Umkehr der histologischen Hautkrankheit erreicht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		hatten, im Vergleich mit den Patienten, die einen Placebo erhielten. **Explorative Endpunkte** In Zwischenanalyse berücksichtigt: • Evaluierung des IGA mod 2011Response • Evaluierung des Anteils an Patienten, welche zu den Wochen 4, 12, 52 und 64 eine PASI 50/75/90/100 Response erreichten • Untersuchung der Behandlungseffekte von Secukinumab hinsichtlich der Veränderungen des DLQI während der Studie Nicht in Zwischenanalyse berücksichtigt: • Untersuchung der Molekularbasis der histologischen Hautumkehrung bei Psoriasis und der möglichen Kausalbeziehungen zu krankheitsrelevanten Wegen und spezifischen Molekularprofilen • Analyse der T-Zellenfunktion im peripheren Blut • Erforschung der Wirksamkeit von Secukinumab auf die mRNA/miRNA Expression in peripheren mononuklearen Blutzellen (PBMC) und im gesamten Blut • Erforschung der miRNA im Serum • Messung der Immunogenität von Patienten, die mit Secukinumab behandelt wurden • Explorative Messung von möglichen Biomarkern der Psoriasis oder Komorbiditäten • Explorative pharmakogenetische Messungen • Messung der Pharmakokinetik von multiplen Secukinumab 300 mg Dosierungen • Messung der Konzentration von Secukinumab im Blutserum • Erforschung des Weichgewebeniveaus nach multiplen Secukinumab Dosierungen • Erforschung klinischer Endpunkte und ihrer Beziehung zu histologischen oder löslichen Biomarkern
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b, sonst nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Kalkulation basiert auf der Anzahl an Patienten, die für die primäre Analyse benötigt werden. Mit Daten von 20 Secukinumab Patienten und 10 Placebo Patienten, würde die Studie eine Power von vermutlich 81 % besitzen, um eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Behandlungsarmen zu erreichen, wenn folgende Annahmen konstant blieben: 10 % der Placebo Patienten erfahren eine Umkehrung 60 % der Secukinumab Patienten erfahren eine Umkehrung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Es wurde ein einseitges Signifikanzniveau von 5 % angenommen. Sechs weitere Patienten wurden aufgrund möglicher Studienaustritte und fehlender Daten eingeschlossen. Das Zuteilungsverhältnis beträgt 2:1.
	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:** • Rücknahme der schriftlichen Einverständniserklärung • UE, die unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten einen Abbruch der Studienteilnahme erforderlich machen (Ermessen des Prüfarztes) • Jede Abweichung der Laborergebnisse, die unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten eine weitere Teilnahme ausschließt (Ermessen der Prüfarztes) • Schwangerschaft • Einnahme verbotener Begleitmedikation • Notfallentblindung • Jede Situation, welche die Sicherheit des Patienten gefährdet **Zwischenanalyse:** Die Zwischenanalyse ist zum *Cut-off-Date* 13. März 2013 durchgeführt worden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	*Randomization Schedule*
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	**Übermittlung der Zuteilung** via Fax **Allocation Concealment** Die Randomisierungsnummern wurden mittels eines validen automatisierten Systems in dem vorher bestimmten Verhältnis vergeben. Jede Seite musste via Fax oder Email ein ausgefülltes Randomisierungsformular an den Studienleiter schicken. Der Leiter ordnete dem Patienten in sequenzieller Art die Randomisierungsnummer zu und sendete das Formular zurück zum unverblindeten Pharmazeuten, welcher die Medikation an eine verblinderte Klinik lieferte.
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?	**Erstellung der Randomisierungsliste und Durchführung der Zuteilung** valides automatisiertes System **Aufnahme in die Studie** durch den Studienleiter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) nicht verblindet Verblindung durch Art der Zuteilung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primären Ziele wurden in der Interimsanalyse nicht analysiert. Die sekundären Wirksamkeitsziele wurden mit einem *Pharmacodynamic Analysis Set* (PAS) untersucht. Die Daten wurden nach Behandlungsgruppen deskriptiv zusammengefasst und grafisch präsentiert. Die sekundären Sicherheitsziele wurden mit dem *Safety Analysis Set* deskriptiv dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 21 Studienteilnehmer: • Secukinumab: 14 Studienteilnehmer • Placebo: 7 Studienteilnehmer b) Keine Angaben. c) Keine Angaben.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient: 27.01.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist laufend. Interimanalyse wurde am 13.03.2013 abgeschlossen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010. Quellen: Interimsanalyse der CAIN457A2223-Studie (9)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

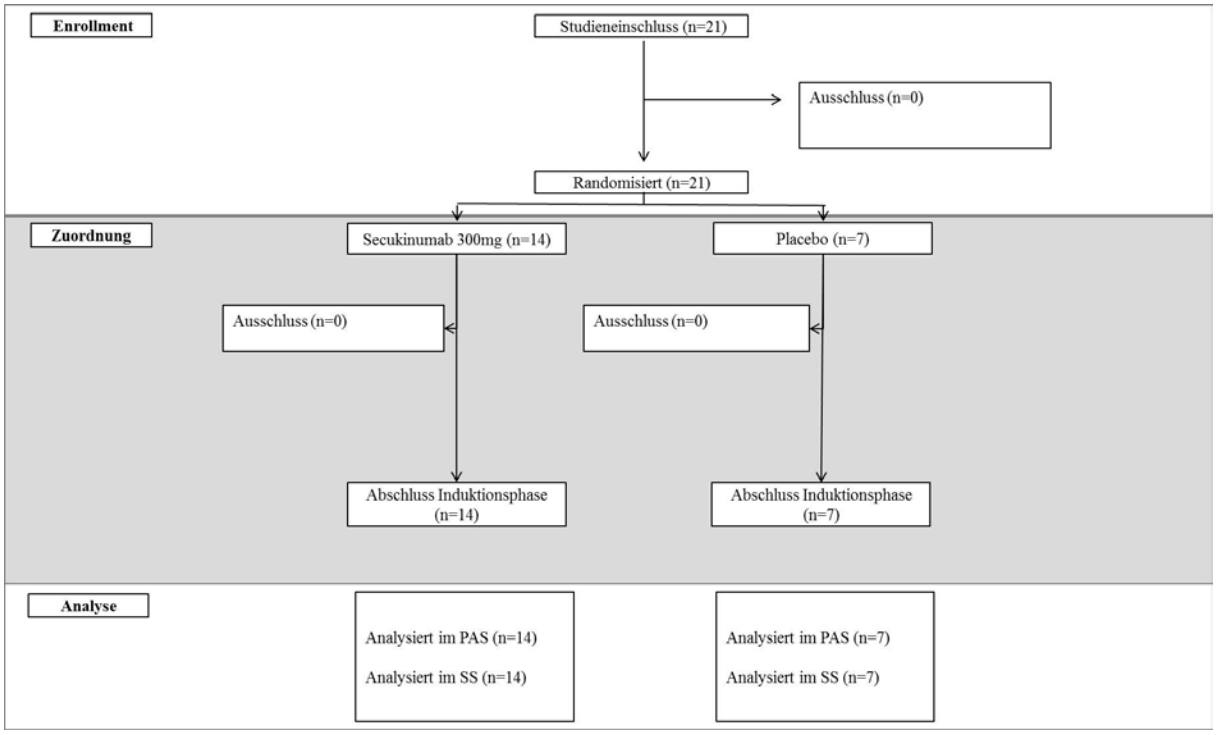


Abbildung 4-14: Patientenfluss-Diagramm Studie CAIN457A2223

Tabelle 4-372 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CAIN457A2302

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Nachweis der Wirksamkeit von Secukinumab im basierend auf der PASI 75 Response zu Woche 12 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und Bewertung der Sicherheit, Tolerabilität und Langzeit-Wirksamkeit bis zu einem Jahr. **Statistische Hypothesen** H_1: Bezogen auf die PASI 75 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H_2: Bezogen auf die PASI 75 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo. H_3: Bezogen auf die IGA 0 oder 1 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H_4: Bezogen auf die IGA 0 oder 1 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo. H_5: Bezogen auf die PASI 90 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H_6: Bezogen auf die PASI 90 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo. H_7: Bezogen auf die absolute Veränderung von Baseline für das Psoriasis-Tagebuch Item Schmerz besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H_8: Bezogen auf die absolute Veränderung von Baseline für das Psoriasis-Tagebuch Item Schmerz besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo. H_9: Bezogen auf die absolute Veränderung von Baseline für das Psoriasis-Tagebuch Item Juckreiz besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H_{10}: Bezogen auf die absolute Veränderung von Baseline für das Psoriasis-Tagebuch Item Juckreiz besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo. H_{11}: Bezogen auf die absolute Veränderung von Baseline für das Psoriasis-Tagebuch Item Schuppungen besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H_7: Bezogen auf die absolute Veränderung von Baseline für das Psoriasis-Tagebuch Item Schuppungen besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert; Zuteilungsverhältnis 1:1 **Verblindung**: doppelblind **Studienhorizon**t: 3 Studienphasen • Screening (1-4 Wochen) • Induktionsphase 1 (Randomisierung bis Woche 12) • Erhaltungsphase 2 (Woche 12 bis 52) • Follow-up Phase (Woche 52 bis 60) **Design**: zweiarmig, parallel **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1:</u> • Zeitplan der Evaluationen wurde verbessert, um mehr körperliche Untersuchungen durchzuführen • häufigere EKG Untersuchungen nach Randomisierung • Einführung einer Grenze zur Schwangerschaftstest-sensitivität • Begrenzung der Aussetzung von UV-Licht während der Studie wurde zum Ausschlusskriterium • Einführung von Sensitivitätsanalysen für IGA mod 2011 und PASI basierend auf Patienten (nur Placebogruppe), die bis Woche 12 randomisiert wurden. Ferner wurden fehlende Werte hinsichtlich der PASI- und IGA mod 2011 Responsewerte als nicht-ansprechende Werte zugerechnet. Zudem wurde eine Sensitivitätsanalyse mit multiplen Imputationen hinzugefügt. • Endpunkte und Vergleiche, die sich auf Juckreiz, Schmerz und Schuppungen beziehen, wurden zu sekundären Kernzielen sowie zur Teststrategie hinzugefügt • Folgende Überarbeitungen aufgrund FDA Empfehlung: o klinisch bedeutungsvolle Messungen wurden als sekundäre Kernziele oder explorative Ziele definiert o Plan der Besuchsmessungen wurde geändert, sodass er sich mit den Updates der Studienmessungen deckt o Appendix 5 wurde hinzugefügt Amendment 2: • Patient wurde nur für das Extension Protokoll an Studienorten zugelassen, an denen die Extension während der Erhaltungsphase genehmigt wurde • Patienten, die nicht in der Extensionstudie randomisiert wurden, setzten die Studie in der Nicht-Behandlungs-Follow-Up Periode fort

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Erwachsene, die mindestens 18 Jahre alt • chronische Plaque-Psoriasis für mind. 6 Monate vor Randomisierung • moderate bis schwere Psoriasis definiert als PASI Score von mind. 12 und IGA mod 2011 von mind. 3 sowie Total BSA von mind. 10 % • Bewerber um systemische Therapie, definiert als an chronischer Plaque-Psoriasis erkrankt und inadäquat kontrolliert durch: o lokale Behandlung und/oder o Phototherapie und/oder o frühere systemische Therapie **Ausschlusskriterien** • Andere Psoriasis-Arten als chronische Plaque-Psoriasis • Arzneimittel-induzierte Psoriasis • Gleichzeitige Einnahme von unzulässigen Psoriasis Behandlungen oder unzulässigen nicht-Psoriasis Behandlugnen • Vorherige Einnahme von Secukinumab oder anderen IL-17A- oder IL-Rezeptor- Modulatoren • Andere entzündliche Krankheiten; aktive, gleichzeitige, chronische oder wiedergekehrte Infektionskrankheiten • Signifikante medizinische Probleme, u. a. unkontrollierter Bluthochdruck, kongestive Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) • Serumkreatinin > 176,8 µmol/l (2,0 mg/dl) • Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) < 2.500/µl, Plättchenzahl < 100.000/µl, Neutrophilenzahl < 1.500/µl oder Hämoglobinwert < 8,5g/dl bei Screening • Vorherige Medikation aufgrund von HIV; Hepatitis B oder C vor Randomisierung • Historie einer lymphoproliferativen Erkrankung, jede bekannte Malignität oder eine maligne Organerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre • Bestehende schwere progressive oder unkontrollierte Erkrankung, welche nach Meinung des Prüfarztes dazu führt, dass Patient für die Studie ungeeignet ist • Medizinische oder psychiatrische Störung, welche nach Meinung des Prüfarztes zu Protokollverletzungen führen würde • Bestehender oder ehemaliger Alkohol- oder Drogenabusus während der letzten 6 Monate vor Randomisierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten, die während der Studie UV-Strahlen-Exposition nicht vermeiden wollen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie,86 Studienzentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Secukinumab 150 mg** <u>Induktionsphase 1:</u> Injektion Secukinumab 150 mg + Injektion Placebo zur Randomisierung und in Wochen 1, 2, 3, 4, 8, 12 <u>Erhaltungsphase 2:</u> Injektion Secukinumab 150 mg + Injektion Placebo in den Wochen 16, 20, 24, 28, 32, 40, 44 und 48 Zusatzinjektion des Placebo in Wochen 13, 14 und 15 **Secukinumab 300 mg** <u>Induktionsphase 1:</u> Zwei Injektionen Secukinumab 150 mg zur Randomisierung und in den Wochen 1, 2, 3, 4, 8, 12 <u>Erhaltungsphase 2:</u> Zwei Injektionen Secukinumab 150 mg in den Wochen 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48 Zwei Injektionen des Placebo in den Wochen 13, 14 und 15 **Placebo Gruppe** <u>Induktionsphase 1:</u> Zwei Injektionen des Placebo zur Randomisierung und in den Wochen 1, 2, 3, 4 und 8 <u>Erhaltungsphase 2:</u> In Woche 12 wurden Patienten der Placebo Gruppe, abhängig vom PASI 75 Response, einer der folgenden Behandlungsarme zugeteilt: *Placebo PASI 75 nicht-Responder/Secukinumab 150 mg:* Injektionen Secukinumab 150 mg + Placebo in den Wochen 12, 13, 14, 15, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48 *Placebo PASI 75 nicht-Responder/Secukinumab 300 mg:* Injektionen Secukinumab 2x 150 mg + Placebo in den Wochen 12, 13, 14, 15, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48 *Placebo PASI 75 Responder:* Zwei Injektionen des Placebo in den Wochen 12, 13, 14, 15, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48
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	**Primäre Zielkriterien** Nachweis der Überlegenheit von Secukinumab bei Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis verglichen mit einem Placebo in Hinblick auf: • Anteil PASI 90 Responder zu Woche 12 • Anteil IGA mod 2011 0 oder 1 Response zu Woche 12

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Sekundäre Zielkriterien** Sekundäre Kernkriterien: • Nachweis der Überlegenheit von Secukinumab bei Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis im Vergleich mit einem Placebo hinsichtlich PASI 90 Responder zu Woche 12 • Messung der Wirksamkeit von Secukinumab hinsichtlich PASI 75 Ansprechen zu Woche 52 für Patienten, die PASI 75 Responder in Woche 12 hatten • Messung der Wirksamkeit von Secukinumab hinsichtlich IGA mod 2011 0 oder 1 Responder bei Patienten, die IGA mod 2011 0 oder 1 Responder in Woche 12 hatten • Nachweis der Überlegenheit von Secukinumab bei Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis im Vergleich mit einem Placebo hinsichtlich psoriasisbezogenen Juckreiz, Schmerz und Schuppungen Andere sekundäre Kriterien: • Messung der Wirksamkeit von Secukinumab bei Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis hinsichtlich PASI 50/75/90/100 und IGA mod 2011 0 oder 1 Response verglichen mit einem Placebo und der Zeit bis Woche 52 • Messung der Wirksamkeit von Secukinumab bei Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis hinsichtlich des PASI Score und IGA mod 2011 Score bis Woche 12 verglichen mit einem Placebo und der Zeit bis Woche 52 • Messung der Wirksamkeit von Secukinumab bei Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis hinsichtlich PASI 75 Response bis Woche 12 verglichen mit einem Placebo • Messung der Wirksamkeit von Secukinumab bei Patienten mit PASI 50 Ansprechen, aber ohne PASI 75 Ansprechen in Woche 12, hinsichtlich PASI 75/90/100 Response zwischen Woche 12 und Woche 52 • Untersuchung der klinischen Sicherheit und Toleranz von Secukinumab gemessen an Vitalzeichen, klinischen Laborwerten, EKG und unerwünschten Ereignissen im Vergleich mit einem Placebo • Messung der Wirksamkeit von Secukinumab bei Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis hinsichtlich des EQ-5D Score in Woche 12, verglichen mit einem Placebo und der Zeit bis Woche 52 • Untersuchung der Behandlungseffekte von Secukinumab hinsichtlich der Veränderungen im DLQI in Woche 12, verglichen mit einem Placebo und der Zeit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bis Woche 52 • Untersuchung der Behandlungseffekte von Secukinumab hinsichtlich des Erreichens des DLQI 0 oder 1 zu Woche 12, verglichen mit einem Placebo und der Zeit bis Woche 52 • Untersuchung der Entwicklung einer Immunogenität gegenüber Secukinumab • Untersuchung der Beziehung zwischen dem Ansprechen auf die Secukinumab Behandlung und dem Scheitern des Ansprechens auf eine vorherige biologische Psoriasis-Therapie **Explorative Endpunkte** • Erforschung des Auftretens eines Rückfalls und einer darauf folgender Secukinumab Therapie • Erforschung des Auftretens eines Rebound mit darauf folgender Secukinumab Therapie • Erforschung der Diagnosehäufigkeit vom metabolischen Syndrom in Woche 52 im Vergleich zum Ursprung • Erforschung der Behandlungseffekte mit Secukinumab auf Psoriasis Symptome (andere als Juckreiz, Schmerz und Schuppungen) bis Woche 12, verglichen mit einem Placebo, um psychometrische Performance des Instrumentes zu bestätigen • Erforschung der Effekte von Secukinumab auf den HAQ-DI bis Woche 52 bei Patienten mit PsA • Erforschung der Wirksamkeit von Secukinumab in der Behandlung von Patienten mit PsA zum Ursprung hinsichtlich der ACR 20/50/70 Response und ACR Komponenten über die Zeit • Messungen der PG • Erforschung von PK/PD
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b, sonst nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Gepowert auf PASI 90 Response zu Woche 12 • Erwartete Responseraten: o Secukinumab 300 mg: PASI 75 Responserate zu Woche 12: 55 % IGA mod 2011 0 oder 1 Response zu Woche 12: 30 % o Placebo: PASI 75 Responserate zu Woche 12: 55 % IGA mod 2011 0 oder 1 Response • Teststärke: > 99 % (Fisher‘s-Test) • $\alpha = 0,05$ (zweiseitig)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 Fallzahl von 240:240:240 (720 Patienten).
	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:** • Rücknahme der schriftlichen Einverständniserklärung • UE, die unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten einen Abbruch der Studienteilnahme erforderlich machen (Ermessen des Prüfarztes) • Jede Abweichung der Laborergebnisse, die unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten eine weitere Teilnahme ausschließt (Ermessen der Prüfarztes) • Schwangerschaft • Einnahme verbotener Begleitmedikation • Notfallentblindung
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung via Interactive Response Technology (IRT)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Strata:** • geografische Region • Körpergewicht • Historie einer PsA beim Screening
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	**Übermittlung der Zuteilung** IRT **Allocation Concealment** Der Prüfarzt prüft die Einschluss- und Ausschlusskriterien, leitet sie an die Interactive Response Technology weiter, welches eine Randomisierungsnummer als Verbindung vom Studienteilnehmer zum Behandlungsarm und zur Spezifikation der Nummer des Behandlungspakets generiert. Die Nummer wird keinem an der Studie beteiligten Personal außer dem zubereitenden Apotheker oder einer anderen dazu qualifizierten Person bekannt gegeben.
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?	**Erstellung der Randomisierungsliste und Durchführung der Zuteilung** Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch IRT **Aufnahme in die Studie** durch den Prüfarzt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Verblindung durch IRT-Gruppenzuteilung Die Vorbereitung der Studienbehandlung erfolgte durch nicht verblindete Apotheker oder anderes dazu qualifiziertes Personal. Im Falle eines Patienten-Notfalls konnte die Verblindung aufgehoben werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Secukinumab und Secukinumab-Placebo sind in einer identischen Verpackung verpackt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die Bewertung der Efficacy-Endpunkte wurde das Full Analysis Set, für sicherheitsbezogene Variablen das Safety Set und für die Baselinecharakteristika das Randomized Set zugrunde gelegt. Die Summenstatistik für kontinuierliche Variablen enthält u. a. Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, unteres Quartil, Median, oberes Quartil. Die Summenstatistik für diskrete Variablen ist in Kontingenztabellen dargestellt und enthält absolute und relative Häufigkeiten. Soweit nicht anders benannt, sind die p-Werte als zweiseitige p-Werte und zweiseitige Konfidenzintervalle mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. **Analyse der primären Endpunkte** Primäre Analysemethode war der stratifizierte CMH. Der Test wurde nach geographischer Region und Gewicht stratifiziert. Falls die Response-Raten in einem Behandlungsarm 0% oder 100% betrugen, wurde der exakte Fisher Test angewendet. Der primären Analyse wurde das Full Analysis Set (FAS) zugrunde gelegt. **Analyse der primären und sekundären Endpunkte:** Die Studienhypothesen der primären und sekundären Schlüssel-Endpunkte wurden sequentiell getestet, wobei ein Signifikanzniveau von 5 % (Family-Wise I-Fehler) verwendet wurde. **Weitere Analysen zu sekundären Variablen** Neben der Darstellung von Summenstatistiken für einige Endpunkte, wurden für den Nicht-Unterlegenheitsvergleich bezüglich der PASI 90 Response in Woche 12 eine stratifizierte Mantel-Haenszel-Risikodifferenz sowie Sensitivitätsanalysen für jede Secukinumab-Dosis berechnet. *Zeit bis PASI 75 Response* Unterschiede zwischen den Therapien wurden mit einem Log-Rank-Test analysiert. Stratifiziert wurde nach geographischer Region und Gewicht. Verglichen wurden die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		kumulierten Raten der Secukinumab Behandlungsgruppe mit einem Placebo. Die HRs und die dazugehörigen 95%-igen Konfidenzintervalle wurden mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet (stratifiziert nach geographischer Region und Gewicht). *PASI 50/75/90/100 und IGA mod 2011 0 oder 1 über die Zeit* Die Statistiken wurden mit den exakten Konfidenzintervallen, basierend auf der Score Methode, einschließlich der Kontinuitätskorrektur angegeben. Jede Secukinumab Gruppe wurde mit einem Placebo durch stratifizierte CMH Tests sowei durch ein logistisches Regressionsmodell mit Behandlungsgruppen, geografischer Lage und Körpergewicht sowie dem Baseline PASI, verglichen. Ferner wurden die Secukinumab Behandlungsgruppen untereinander verglichen. *Subgruppenanalysen* Bei den Subgruppenanalysen der PASI 50/75/90/100 sowie IGA mod 2011 0 oder 1 wurde der exakte Fisher-Test für den Vergleich von Behandlungsgruppen und dem Placebo angewendet. **Sicherheitsbezogene Endpunkte** Die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte auf dem Safety Set. Unerwünschte Ereignisse wurden für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Dargestellt wurden Anzahl und Prozentzahl von Patienten, die ein UE, ein UE einer bestimmten primären SOC (System-Organ-Class) und ein UE nach einem bestimmten Preferred Term hatten. Außerdem wurden UE nach Schweregrad und Studienmedikation dargestellt. Des Weiteren wurden UE nach standardisierten MedDRA-Abfragen zusammengefasst. Eine separate Zusammenfassung erfolgte für Tod, schwerwiegende UE, weitere zum Studienabbruch führende UE und für UE, welche zu einer Dosisänderung führten (inkl. Abbruch der Studienmedikation). Labordaten wurden in 3 Gruppen dargestellt (Hämatologie, Urinanalyse und klinische Chemie). Die Veränderung von Baseline bis zu jeder Studienvisite wurde nach Labortest und Behandlungsgruppe deskriptiv zusammengefasst. Zusätzlich werden Änderungen der Laborwerte gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) zusammenfassend tabellarisch dargestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die primären Zielkriterien, ausgewählte sekundäre Zielkriterien und ausgewählte Sicherheitsendpunkte wurden anhand der folgenden Subgruppen ausgewertet: • Gewicht (< 90 kg, ≥ 90 kg) • Region (Asien und Afrika, Osteuropa, Nordamerika und Australien, Westeuropa) • Vorherige systemische Therapie (ja/nein) • Vorherige Biologika-Therapie (ja/nein) • Vorherige Therapie mit Nicht-Biologika (ja/nein) • Vorherige Benutzung von Pflegecremes
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 738 Studienteilnehmer: • Secukinumab 150 mg: 245 Studienteilnehmer • Secukinumab 300 mg: 245 Studienteilnehmer • Placebo: 248 Studienteilnehmer b) 623 Studienteilnehmer: • Secukinumab 150 mg: 201 Studienteilnehmer • Secukinumab 300 mg: 215 Studienteilnehmer • Placebo 150 mg: 100 Studienteilnehmer • Placebo 300 mg: 92 Studienteilnehmer c) 700 Studienteilnehmer: • Secukinumab 150 mg: 230 Studienteilnehmer • Secukinumab 300 mg: 238 Studienteilnehmer • Placebo: 232 Studienteilnehmer
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient: 09. Juni 2011 Letzter Patient: 07. März 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010. Quellen: Studienbericht und Publikation zur CAIN457A2302-Studie (7, 45, 81)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

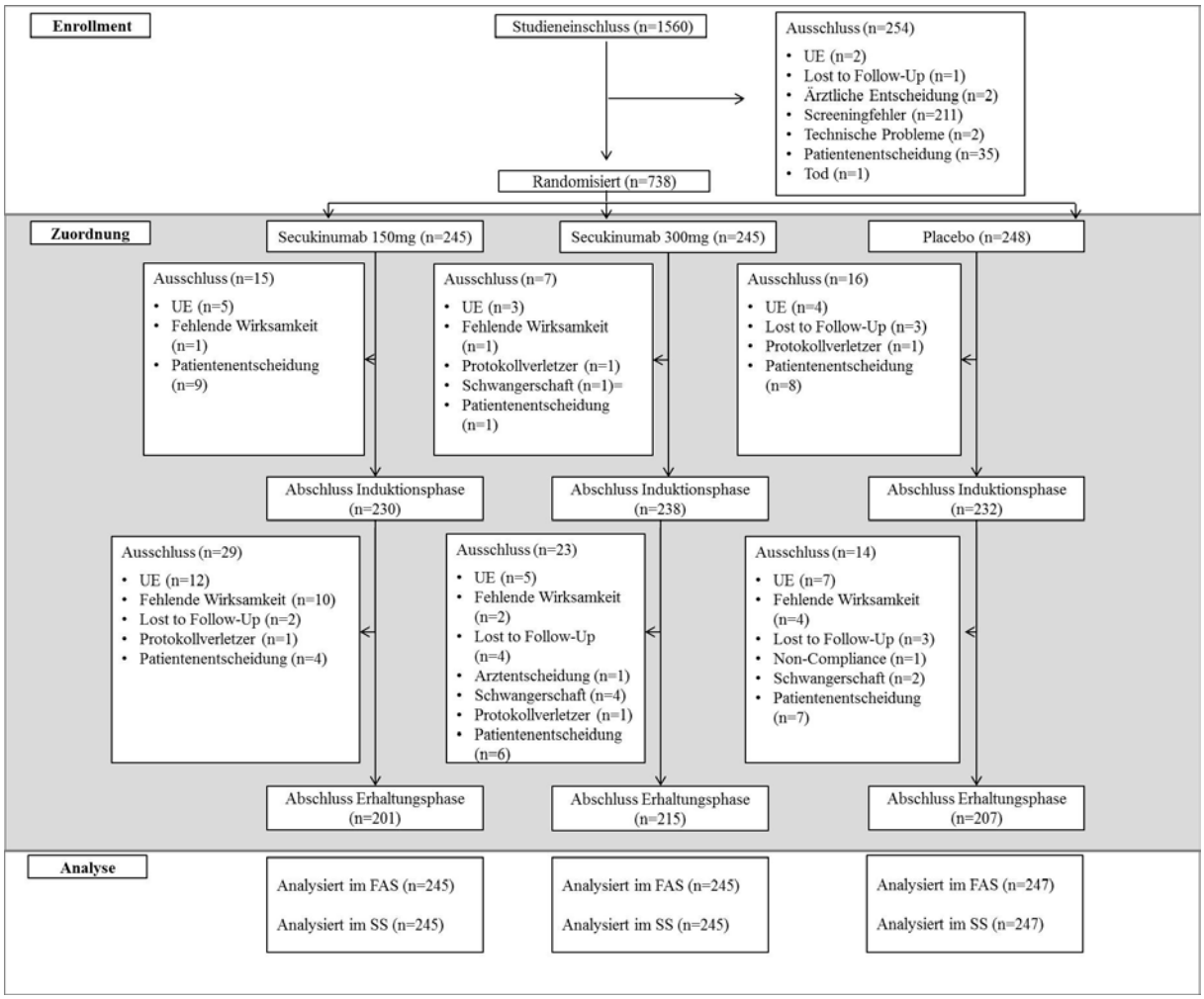


Abbildung 4-15: Patientenfluss-Diagramm Studie CAIN457A2302

Tabelle 4-373 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CAIN457A2303

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Nachweis der Wirksamkeit von Secukinumab nach 12 Wochen Behandlung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis im Vergleich zu Placebo und Etanercept und Bewertung der Sicherheit, Tolerabilität und Langzeit-Wirksamkeit bis zu einem Jahr. **Statistische Nullhypothesen** Es besteht kein Unterschied in der PASI 75 Response und der IGA mod 2011 0 oder 1 Response zwischen den beiden Secukinumab-Dosis-Gruppen und Placebo **Getestete Hypothesen**: H_1: Bezogen auf die PASI 75 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H_1: Bezogen auf die PASI 75 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo. H_3: Bezogen auf die IGA mod 2011 0 oder 1 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H_4: Bezogen auf die IGA mod 2011 0 oder 1 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo. H5: Bezogen auf die PASI 90 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H6: Bezogen auf die PASI 90 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo. H7: Bezogen auf die PASI 75 Response in Woche 12, ist Secukinumab 150 mg gegenüber Etanercept nicht unterlegen. H8: Bezogen auf die PASI 75 Response in Woche 12, ist Secukinumab 300 mg gegenüber Etanercept nicht unterlegen. H9: Bezogen auf die PASI 75 Response in Woche 12, ist Secukinumab 150 mg gegenüber Etanercept nicht überlegen. H10: Bezogen auf die PASI 75 Response in Woche 12, ist Secukinumab 300 mg gegenüber Etanercept nicht überlegen. H11: Bezogen auf die IGA mod 2011 0 oder 1 Response in Woche 12, ist Secukinumab 150 mg gegenüber Etanercept nicht überlegen. H12: Bezogen auf die IGA mod 2011 0 oder 1 Response in Woche 12, ist Secukinumab 300 mg gegenüber Etanercept nicht überlegen. H13: Bezogen auf die PASI 75 (Woche 12) Responder zu Woche 52, ist Secukinumab 150 mg gegenüber Etanercept

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht überlegen. H14: Bezogen auf die PASI 75 (Woche 12) Responder zu Woche 52, ist Secukinumab 300 mg gegenüber Etanercept nicht überlegen. H15: Bezogen auf die IGA mod 2011 0 oder 1 Response (Woche 12) zu Woche 52, ist Secukinumab 150 mg gegenüber Etanercept nicht überlegen. H16: Bezogen auf die IGA mod 2011 0 oder 1 Response (Woche 12) zu Woche 52, ist Secukinumab 300 mg gegenüber Etanercept nicht überlegen. H17: Bezogen auf die absolute Veränderung von Baseline für das Psoriasis-Tagebuch, Item Schmerz besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H18: Bezogen auf die absolute Veränderung von Baseline für das Psoriasis-Tagebuch, Item Schmerz besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo. H19: Bezogen auf die absolute Veränderung von Baseline für das Psoriasis-Tagebuch, Item Juckreiz besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H20: Bezogen auf die absolute Veränderung von Baseline für das Psoriasis-Tagebuch, Item Juckreiz besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo. H21: Bezogen auf die absolute Veränderung von Baseline für das Psoriasis-Tagebuch, Item Schuppung besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H22: Bezogen auf die absolute Veränderung von Baseline für das Psoriasis-Tagebuch, Item Schuppung besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert; Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 **Verblindung**: doppelblind, „Double-Dummy“ **Studienhorizon**t: 4 Studienphasen (Screening, Induktionstherapie, Erhaltungstherapie, Nachbeobachtung) insgesamt zwischen 61 und 64 Wochen. **Design**: aktiv- und Placebo-kontrolliert, vierarmig, parallel **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1:** - Körperliche Untersuchungen wurden häufiger durchgeführt. - EKGs zur Beobachtung der kardialen Sicherheit nach Randomisierung wurden häufiger durchgeführt. - Die Patientenempfehlung, UV-Licht-Exposition während der Studie zu meiden, wurde zum Ausschlusskriterium heraufgestuft. Patienten, die die Einschränkung nicht einhalten wollten, wurden demnach ausgeschlossen. 4 Als statistische Analyse wurde für IGA mod 2011-Variablen und PASI-Variablen für zu Woche 12 re-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		randomisierte Patienten neben einer Non-Responder-Imputation eine Sensitivitätsanalyse mit multipler Imputation ergänzt. - Endpunkte und Vergleiche bzgl. der Psoriasis-Tagebuch-Items Juckreiz, Schmerz und Schuppung wurden zu den sekundären Schlüssel-Endpunkten ergänzt und dementsprechend ausgewertet. **Amendment 2:** Bestimmungen zum Eintritt in die Extensionsphase wurden ergänzt. Da beide Amendments nur geringfügige Änderungen beinhalteten und zudem vor Entblindung der Studie in Kraft traten, wurde die Interpretation der Studienergebnisse nicht beeinflusst. **Sonstige Änderungen:** Im finalen Protokoll wurden zusätzlich EKG-Bewertungen zur Woche 56-Nachbeobachtung (Follow Up) gefordert. Grund war ein Tippfehler, der aber erst spät entdeckt und daher beibehalten wurde. **Änderungen der geplanten Analysen:** • Geplante Erhebung der Beobachtungsdauer, definiert als Datum der ersten Dosis plus 1 Tag bis zum Datum des letzten Besuchs, wurde nicht durchgeführt. • Die Definition der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation wurde verändert zu: Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Wechsel der Behandlung oder Ende der Behandlung (Erhaltungstherapie-Phase). • Geänderte Tabellen wurden für alle Laborparameter angelegt, um die Baseline-Parameter eines Patienten mit dem extremen Wert während einer Behandlungsphase vergleichen zu können, statt die Werte relativ zu den bei einem bestimmten Studienbesuch beobachteten Werten zu sehen. • Für die Wirksamkeitsanalyse wurden alle paarweisen Vergleiche inklusive des Vergleichs zwischen den 150 mg und 300 mg Secukinumab Gruppen untersucht. • Für die Analyse der Time to Event-Endpunkte wurde statt des geplanten Cox Regression Hazard Models separat für Vergleiche gegen Etanercept und Placebo oder separat für jeden vorher definierten paarweisen Vergleich ein Modell verwendet, das alle Gruppen berücksichtigt. • Für die absoluten PASI Scores und für die prozentuale Veränderung von Baseline je Besuch und Behandlungsgruppe wurden keine Abbildungen erstellt. • Für Patienten mit Metabolischem Syndrom fand keine separate Analyse statt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Fähigkeit, mit dem Prüfarzt zu kommunizieren und das Procedere zu verstehen sowie sich an die Anforderungen der Studie halten zu können. • Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten • Frauen und Männer ≥18 Jahre • Mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis (PASI Score ≥ 12, einem IGA mod 2011 ≥ 3 (bei einer Skala von 0-4) sowie einer betroffenen Körperoberfläche (BSA) ≥ 10 %) • Diagnose mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss • unzureichende Krankheitskontrolle mit topischer Behandlung und/oder Phototherapie und/oder vorheriger systemischer Therapie **Ausschlusskriterien** • Andere Psoriasis-Arten als chronische Plaque- Psoriasis • Arzneimittel-induzierte Psoriasis • Gleichzeitige Einnahme von unzulässiger Medikation. (Washout-Phasen gemäß Studienprotokoll) • Vorherige Einnahme von Secukinumab oder anderen IL-17- oder IL-Rezeptor- Inhibitoren • Vorherige Therapie mit Etanercept • Schwangerschaft und Stillzeit • Gebärfähige Frauen ohne wirksame Verhütungs-methoden (während der Studie und 16 Wochen nach Therapieende) • Andere entzündliche Krankheiten (außer Psoriasis), welche die Bewertung des Nutzens der Secukinumab Therapie beeinflussen • Grunderkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes zur Immunschwäche des Patienten oder eine immunmodulatorische Therapie erfordern • Bestehende oder kürzlich manifestierte demyelinisierende Erkrankung des zentralen oder peripheren Nervensystems • Signifikante medizinische Probleme, u.a. unkontrollierter Bluthochdruck, kongestive Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) • Serumkreatinin > 176,8 µmol/l (2,0 mg/dl) • Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) < 2.500/µl, Plättchenzahl < 100.000/µl, Neutrophilenzahl < 1.500/µl oder Hämoglobinwert < 8,5g/dl bei Screening • Infektion oder maligner Prozess; diagnostiziert 12 Wochen vor der Randomisierung (Thorax Röntgenuntersuchung, CT oder MRT) • Systemische Infektion (Ausnahme: Erkältung) innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		regelmäßig auftretende Infektionen. Im Ermessen des Prüfarztes: vorheriger Aufenthalt in endemischen Mykose- Regionen oder Bedingungen, die zu einer Prädisposition für Infektionen führen können (z.B. fortgeschrittener oder schlecht eingestellter Diabetes) • Historie einer bestehenden, chronischen oder rezidivierenden Infektionskrankheit oder einer aktiven Tuberkulose zum Screening-Zeitpunkt. Patienten mit positivem oder intermediärem QFT- Testergebnisse können an der Studie teilnehmen, wenn Tuberkulose Behandlung 12 Wochen vor Randomisierung abgeschlossen ist und keine aktive Tuberkulose nachweisbar ist. Wenn eine latente Tuberkulose nachweisbar ist, muss die Behandlung vor der Randomisierung entsprechend der länderspezifischen Leitlinien initiiert und beibehalten werden. • Vorherige Medikation aufgrund von HIV; Hepatitis B oder C vor Randomisierung • Historie einer lymphoproliferativen Erkrankung, jede bekannte Malignität oder eine maligne Organerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre (ausgeschlossen: behandelte Basalzellkarzinome oder aktinische Keratose ohne Evidenz für ein Rezidiv innerhalb der letzten 12 Wochen; entfernte lokale Zervixkarzinome oder nicht-invasive maligne Darmpolypen) • Bestehende schwere progressive oder unkontrollierte Erkrankung, welche nach Meinung des Prüfarztes dazu führt, dass Patient für die Studie ungeeignet ist • Unfähigkeit und fehlende Bereitschaft sich wiederholten Venenpunkturen zu unterziehen • Allergie gegen Gummi oder Latex • Medizinische oder psychiatrische Störung, welche nach Meinung des Prüfarztes zu Protokollverletzungen führen würde • Bestehender oder ehemaliger Alkohol- oder Drogenabusus während der letzten 6 Monate vor Randomisierung • Geplante Lebendimpfungen während der Studie oder 6 Wochen vor Randomisierung • Einnahme der Studienmedikation innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung • Patienten, die während der Studie UV-Strahlen-Exposition nicht vermeiden wollen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<u>Multizentrische Studie, 231 Studienzentren in 26 Ländern:</u> Argentinien (7 Zentren), Australien (4 Zentren), Belgien (6 Zentren), Brasilien (6 Zentren), Kanada (15 Zentren), Kolumbien (6 Zentren), Ägypten (1 Zentrum), Finnland (2 Zentren),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Frankreich (8 Zentren), Deutschland (42 Zentren), Guatemala (5 Zentren), Ungarn (9 Zentren), Island (1 Zentrum), Indien (13 Zentren), Italien (8 Zentren), Philippinen (2 Zentren), Polen (4 Zentren), Korea (12 Zentren), Rumänien (5 Zentren), Russland (11 Zentren), Singapur (2 Zentren), Spanien (7 Zentren), Schweden (4 Zentren), Türkei (5 Zentren), Großbritannien (9 Zentren), Vereinigte Staaten von Amerika (37 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Secukinumab 150 mg** <u>Induktionstherapie:</u> Secukinumab 150 mg + Secukinumab-Placebo zu W 0, 1, 2, 3, 4, 8, je 1 s. c.-Inj. Etanercept-Placebo 2 x wöchentlich, je 1 s. c.-Inj. <u>Erhaltungstherapie:</u> Secukinumab 150 mg, Secukinumab-Placebo, Q4W, je 1 s. c.-Inj. Etanercept-Placebo 1 x wöchentlich, je 1 s. c.-Inj. Secukinumab-Placebo, zu W 13, 14, 15, je 2 s. c.-Inj. **Secukinumab 300 mg** <u>Induktionstherapie:</u> Secukinumab 150 mg, zu W 0, 1, 2, 3, 4, 8, je 2 s. c.-Inj. Etanercept-Placebo 2 x wöchentlich, je 1 s. c.-Inj. <u>Erhaltungstherapie:</u> Secukinumab 150 mg, Secukinumab Placebo, Q4W, je 1 s. c.-Inj. Etanercept-Placebo 1 x wöchentlich, je 1 s. c.-Inj. Secukinumab-Placebo, zu W 13, 14, 15, je 2 s. c.-Inj. **Etanercept** <u>Induktionstherapie:</u> Etanercept 50 mg 2 x wöchentlich, je 1 s. c.-Inj. Secukinumab-Placebo, zu W 0, 1, 2, 3, 4, 8, je 2 s. c.-Inj. <u>Erhaltungstherapie:</u> Etanercept 50 mg 1 x wöchentlich, je 1 s. c.-Inj. Secukinumab-Placebo, zu W 12, 13, 14, 15, 16, danach Q4W je 2 s. c.-Inj.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo Induktionstherapie: Etanercept-Placebo 2 x wöchentlich, je 1 s. c.-Inj. Secukinumab-Placebo, zu W 0, 1, 2, 3, 4, 8, je 2 s. c.-Inj. Erhaltungstherapie: *PASI 75 Responder* Etanercept-Placebo 1 x wöchentlich, je 1 s. c.-Inj. Secukinumab-Placebo, zu W 12, 13, 14, 15, 16, danach Q4W je 2 s. c.-Inj. *PASI 75 Non-Responder* Re-Randomisierung in die Gruppen Secukinumab 150 mg und Secukinumab 300 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	**Primäre Zielkriterien** Nachweis der Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf: • Anzahl PASI 75 Responder zu Woche 12 • Anzahl IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 12 **Sekundäre Zielkriterien** Nachweis der Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf: • Anzahl PASI 90 Responder zu Woche 12 • Psoriasis-bezogenen Juckreiz, Schmerzen und Schuppung (Psoriasis-Tagebuch) zu Woche 12 Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Etanercept im Hinblick auf: • Anzahl PASI 75 Responder zu Woche 12 Nachweis der Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Etanercept im Hinblick auf: • Anzahl PASI 75 Responder zu Woche 12 • Anzahl IGA mod 2011 0 oder 1 Responder zu Woche 12 • Anzahl PASI 75 (Woche 12) Responder zu Woche 52 • Anzahl IGA mod 2011 0 oder 1 (Woche 12) Responder zu Woche 52 • Psoriasis-bedingten Juckreiz, Schmerz und Schuppung (Psoriasis-Tagebuch) zu Woche 12 Bewertung der Effektivität von Secukinumab in Hinblick auf • Anzahl PASI 50, 75, 90, 100 und IGA mod 2011 0 oder 1 Responder im Zeitverlauf bis Woche 12 (vs. Placebo und Etanercept) und von Woche 12 bis Woche 52 (vs. Etanercept), • PASI-Score und IGA mod 2011 Score im Zeitverlauf bis Woche 12 (vs. Placebo und Etanercept) und von Woche 12 bis Woche 52 (vs. Etanercept), des Psoriasis-bedingten Jucken, der Schmerzen und der Skalierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gemessen am Tagebuch in Woche 12 (vs. Etanercept) • Zeit bis PASI 75 Response bis Woche 12 (vs. Placebo und Etanercept • Anzahl PASI 50 Responder ohne PASI 75 Response zur Woche 12 unter Berücksichtigung der PASI 75, 90, 100 Response im Zeitverlauf von Woche 12 bis 52 • Bewertung der klinischen Sicherheit und Tolerabilität unter Berücksichtigung der Vitalzeichen, klinischer Laborparameter, Elektrokardiogramm und unerwünschter Ereignisse (vs. Placebo und Etanercept) • EQ-5D Scores zu Woche 12 (vs. Etanercept und Placebo) und in Woche 52 (vs. Etanercept) • DLQI zu Woche 12 (vs. Placebo und Etanercept) und im Zeitverlauf bis Woche 52 (vs. Etanercept) • Erreichen von DLQI 0 oder 1 zu Woche 12 (vs. Placebo und Etanercept) und über die Zeit bis Woche 52 (vs. Etanercept) • Entwicklung einer Immunogenität gegenüber Secukinumab • Beziehung zwischen der Response auf Secukinumab und des Nicht-Ansprechens auf vorherige Biologika **Explorative Endpunkte** • Bewertung des HAQ-DI bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis zur Baseline im Zeitverlauf bis Woche 52 • Auftreten von Rückfällen während und nach Secukinumab- und Etanercept-Therapie • Auftreten von Rebound-Effekten nach Secukinumab- und Etanercept-Therapie • Psoriasis-Tagebuch-Items (andere als Schmerzen, Juckreiz und Schuppung) im Zeitverlauf bis Woche 12 (vs. Placebo und Etanercept) • Explorative Bewertung der Pharmakokinetik um zu untersuchen, ob einzelne genetische Varianten in Verbindung mit dem Wirkstoffmetabolismus, der Psoriasis oder dem Wirkmechanismus stehen und demnach unterschiedliche Response auf Secukinumab hervorrufen • Untersuchung der pharmakokinetischer und –dynamischer Zusammenhänge
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Gepowert auf PASI75 und IGA mod 2011 Response zu Woche 12 • Erwartete Responseraten: o Placebo: 5 % o Secukinumab (150 und 300 mg): PASI 75 Responserate: 55 %

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		IGA mod 2011 0 oder 1 Responserate: 30 % • Teststärke: > 99 % (Fisher`s exact Test) • α = 0,025 (zweiseitig) • Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1: Fallzahl von 316:316:316:316 (1.264 Patienten).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:** • Rücknahme der schriftlichen Einverständniserklärung • Eintritt eines der folgenden UE: o UE, die unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten einen Abbruch der Studienteilnahme erforderlich machten (Ermessen des Prüfarztes) o Entwicklung einer schweren Infektion oder Sepsis. Wenn die Behandlung durch den Prüfarzt unterbrochen wurde, war der Patient von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen. • Jede Abweichung der Laborergebnisse, die unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten eine weitere Teilnahme ausschließt (Ermessen der Prüfarztes) • Schwangerschaft • Einnahme verbotener Begleitmedikation • Jeder Protokollverstoß mit signifikantem Risiko für die Sicherheit des Patienten • Einschätzung des Prüfarztes, dass eine Fortführung der Behandlung einen Nachteil für den Gesundheitszustand des Patienten ergäbe. • Notfallentblindung
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computerrandomisierung über ein Interaktives Voice Response-System (IVRS)oder Interaktives Web Response-System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Strata:** • geografische Region • Körpergewicht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	**Übermittlung der Zuteilung** IVRS oder IWRS **Allocation Concealment** Der Prüfarzt prüft die Einschluss- und Ausschlusskriterien, leitet sie an die Interactive Response Technology weiter, welches eine Randomisierungsnummer als Verbindung vom Patienten zum Behandlungsarm und zur Spezifikation der Nummer des Behandlungspakets generiert. Die Nummer wird keinem an der Studie beteiligten Personal außer dem zubereitenden Apotheker oder einer anderen dazu qualifizierten Person bekannt gegeben.
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?	**Erstellung der Randomisierungsliste und Durchführung der Zuteilung** Zuteilung der Patienten in Gruppen durch IVRS **Aufnahme in die Studie** durch den Prüfarzt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	verblindet a) verblindet b) verblindet Verblindung durch IVRS-Gruppenzuteilung Die Vorbereitung der Studienbehandlung erfolgte durch nicht verblindete Apotheker oder anderes dazu qualifiziertes Personal. Im Falle eines Patienten-Notfalls konnte die Verblindung aufgehoben werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Aussehen der von Novartis zur Verfügung gestellten Lyophilisate zur Herstellung der Secukinumab- und Secukinumab-Placebo-Infusionslösung unterschied sich geringfügig. Die Kappen der Durchstechflaschen hatten unterschiedliche Farben. Um die Verblindung der Patienten und behandelnden Personen trotzdem zu gewährleisten, erfolgte die Zubereitung der Placebo- und Verum-Präparate ausschließlich durch einen entblindeten Apotheker oder entblindetes zur Zubereitung qualifiziertes Personal des jeweiligen Prüfzentrums. Die Zuordnung der von Novartis bereits vorgefüllten Etanercept- und Etanercept-Placebo-Spritzen wurde durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan (Double-Dummy-Design) und identisches Aussehen verdeckt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die Bewertung der Effektivitätsendpunkte wurde das Full Analysis Set, für sicherheitsbezogene Variablen das Safety Set und für die Baselinecharakteristika das Randomized Set zugrunde gelegt. Die Summenstatistik für kontinuierliche Variablen enthält u.a. Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unteres Quartil, Median, oberes Quartil. Die Summenstatistik für diskrete Variablen ist in Kontingenztabellen dargestellt und enthält absolute und relative Häufigkeiten. Soweit nicht anders benannt, sind die p-Werte als zweiseitige p-Werte und zweiseitige Konfidenzintervalle mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. **Analyse der primären Endpunkte** Primäre Analysemethode war der stratifizierte CMH. Der Test wurde nach geographischer Region und Gewicht stratifiziert. Falls die Response- Raten in einem Behandlungsarm 0% oder 100% betrugen, wurde der exakte Fisher Test angewendet. Der primären Analyse wurde das Full Analysis Set (FAS) zugrunde gelegt. Eine Analyse auf Basis des Per-Protocol Sets (PPS) wurde nur dann durchgeführt, wenn es als notwendig für zusätzliche Sensitivitätsanalysen erachtet wurde. **Analyse der primären und sekundären Endpunkte:** Die Studienhypothesen der primären und sekundären Schlüssel-Endpunkte wurden sequentiell getestet, wobei ein Signifikanzniveau von 5 % (Family-Wise I-Fehler) verwendet wurde. Die Hypothesen wurden in 2 Sets eingeteilt, so dass die Hypothesen innerhalb eines Sets dem gleichen Secukinumab Dosisregime (150mg oder 300mg) entsprachen. Im Wesentlichen wurde der Fehler 1. Art auf beide Hypothesen-Sets gleich aufgeteilt und innerhalb jedes Sets wurden die Hypothesen dann sequentiell getestet. **Weitere Analysen zu sekundären Variablen** Neben der Darstellung von Summenstatistiken für einige Endpunkte, wurde für den Nicht-Unterlegenheitsvergleich bezüglich der PASI 75 Response in Woche 12 eine stratifizierte Mantel-Haenszel-Risikodifferenz für jede Secukinumab-Dosis minus Etanercept und das jeweilige Konfidenzintervall berechnet. Die Nicht-Unterlegenheitsspanne Δ war mit 10 % vordefiniert. *Zeit bis PASI 75 Response bis Woche 12* Unterschiede zwischen den Therapien wurden mit einem Log-Rank-Test analysiert. Stratifiziert wurde nach geographischer Region und Gewicht. Verglichen wurden die kumulierten Raten der Secukinumab Behandlungsgruppe mit Placebo und Etanercept. Die HRs und die dazugehörigen 95%-igen Konfidenzintervalle wurden mit einem stratifizierten Cox- Regressionsmodell berechnet (stratifiziert nach geographischer Region und Gewicht). *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* Aus dem Psoriasis- Tagebuch wurden wöchentliche Mittelwerte (bis Woche 12) für die 16 Fragen des Tagebuchs ermittelt. Darüber hinaus erfolgten separate Analysen zu Psoriasis-bedingtem Juckreiz, Schmerz und Schuppung. Es wurden die wöchentlichen Veränderung in Prozent sowie die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		absolute Veränderung (Baseline bis Woche 12) mithilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Für den PGIC – Fragebogen wurde eine Summenstatistik pro Woche und Behandlungsgruppe errechnet. Für den EQ-5D Fragebogen wurde anhand der Summenstatistik der Gesundheitszustand pro Arztbesuch und Behandlungsgruppe gezeigt. Zudem wurden die Behandlungsgruppen mithilfe des Chi-Quadrat Tests verglichen. **Sicherheitsbezogene Endpunkte** Die Auswertung der sicherheitsbezogener Endpunkte und der Pharmakinetik basiert auf dem Safety Set. Unerwünschte Ereignisse wurden für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Dargestellt wurden Anzahl und Prozentzahl von Patienten, die ein UE, ein UE einer bestimmten primären SOC (System-Organ-Class) und ein UE nach einem bestimmten Preferred Term hatten. Außerdem wurden UE nach Schweregrad und Studienmedikation dargestellt. Des Weiteren wurden UE nach standardisierten MedDRA-Abfragen zusammengefasst. Eine separate Zusammenfassung erfolgte für Tod, schwerwiegende UE, weitere zum Studienabbruch führende UE und für UE, welche zu einer Dosisänderung führten (inkl. Abbruch der Studienmedikation). Nicht behandlungsassoziierte UE (Auftreten vor der ersten Einnahme) wurden ebenfalls zusammengefasst. Labordaten wurden in 3 Gruppen dargestellt (Hämatologie, klinische Chemie und Urinuntersuchung). Die Veränderung von Baseline bis zu jeder Studienvisite wurde nach Labortest und Behandlungsgruppe deskriptiv zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die primären Zielkriterien, ausgewählte sekundäre Zielkriterien und ausgewählte Sicherheitsendpunkte wurden anhand der folgenden Subgruppen ausgewertet: • Gewicht (< 90 kg, ≥ 90 kg) • Region (Asien und Afrika, Ost-Europa, Mittel- und Südamerika, Nord-Amerika und Australien, West-Europa) • Vorherige systemische Therapie (ja/nein) • Vorherige Biologika-Therapie (ja/nein) • Vorherige Therapie mit Nicht-Biologika (ja/nein) • Anhaltender Einsatz von Emollientia (ja/nein)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Patienten für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 1.306 Patienten: • Etanercept: 326 Patienten • Secukinumab 150 mg: 327 Patienten • Secukinumab 300 mg: 327 Patienten • Placebo: 326 Patienten b) 1.301 Patienten c) 1.305 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Fehlende Daten wurden für die Response-Variablen mit „keine Response“ imputiert, unabhängig vom Grund des Fehlens (NRI). Als Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich eine multiple Imputationsmethode angewandt. Fehlende Daten für stetige Variablen wurden mit dem letzten verfügbaren Wert ersetzt (LOCF)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening-Phase: 4 Wochen Induktionsphase: 12 Wochen Erhaltungsphase: 40 Wochen Nachbeobachtung: 12 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.
Quelle: Studienbericht und Publikation zur CAIN457A2303-Studie (5, 45, 81)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

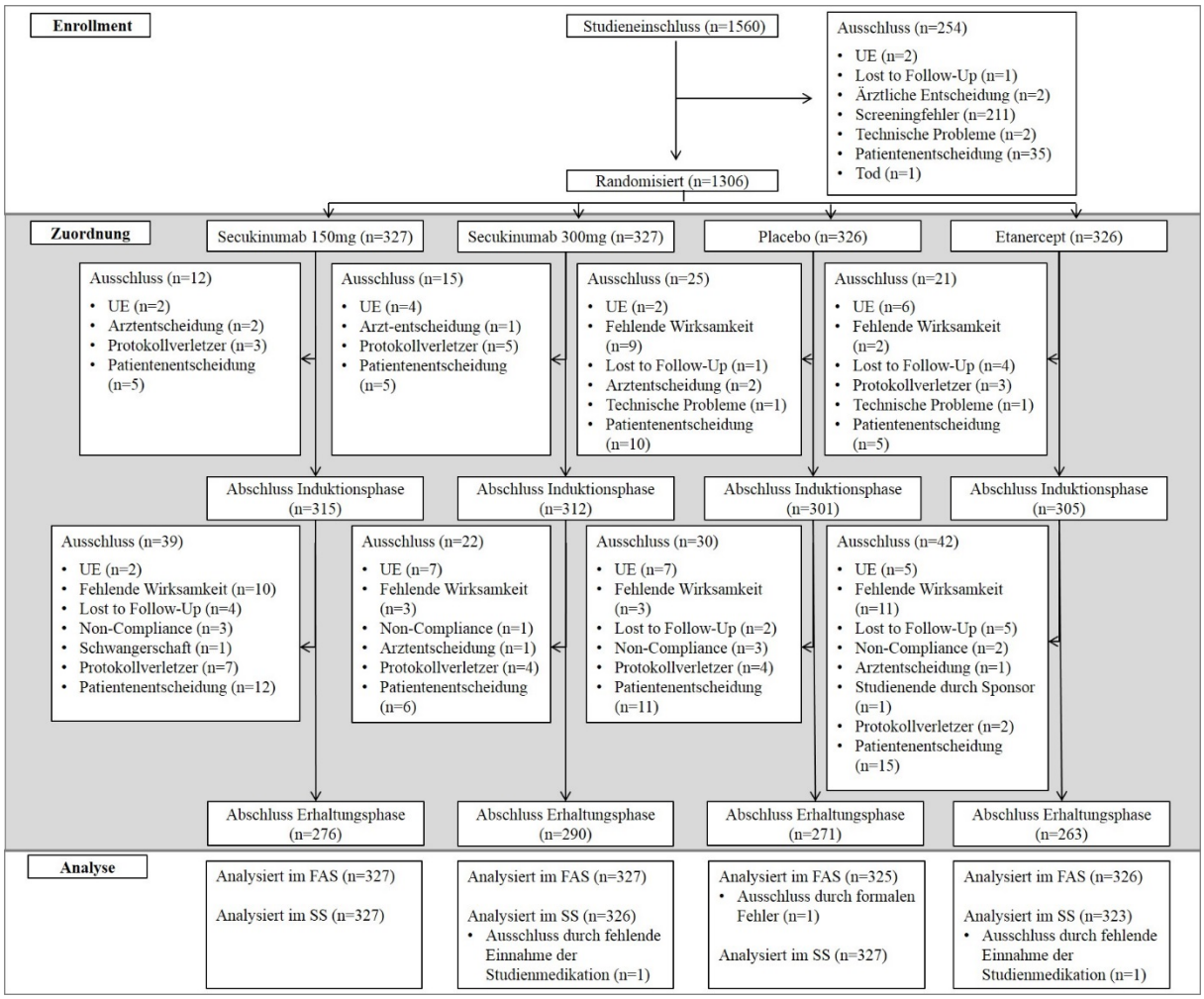


Abbildung 4-16: Patientenfluss-Diagramm Studie CAIN457A2303

Tabelle 4-374 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CAIN457A2308

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Nachweis der Wirksamkeit von subkutanem Secukinumab zu Woche 12 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und Bewertung der Sicherheit, Tolerabilität und Langzeit-Wirksamkeit bis zu einem Jahr. **Statistische Hypothesen** H_1: Bezogen auf die PASI 75 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H_2: Bezogen auf die PASI 75 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo. H_3: Bezogen auf die IGA 0 oder 1 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H_4: Bezogen auf die IGA 0 oder 1 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert; Zuteilungsverhältnis 1:1:1 **Verblindung**: doppelblind **Studienhorizon**t: 5 Studienphasen • Screening (1-4 Wochen) • Induktionsphase 1 (Randomisierung bis Woche 12) • Erhaltungsphase 2 (Woche 12 bis 52) • Extensionsperiode (Woche 52 bis 208) • Follow-up Phase (Woche 208 bis 216) **Design**: dreiarmig, parallel **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1: • Es wurde die Möglichkeit für einen Patienten beschrieben, einer Extensionsstudie beizutreten, anstatt einer *non-treatment follow-up* Periode • Die Anforderung einer festen Dosierung vier Wochen vor der Randomisierung für verbotene begleitende Medikationen wurde aufgehoben • Es wurde klargestellt, dass für postmenopausale Frauen kein Urin-Schwangerschaftstest notwendig ist. • Die Abläufe für misrandomisierte Patienten wurden spezifiziert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Es wurden Korrekturen und Erklärungen bezüglich des Studienprotokolls durchgeführt, inklusive der Inklusion von Immunogenität und der PK-Proben Analyse Methode und Prozeduren, sowie der Verblindung <u>Amendment 2:</u> • Bereitstellung einer fortgesetzten Behandlung für weitere 156 Wochen oder bis das Präparat in dem Land der Teilnahme für die Patienten, die Teil der aktiven Therapie in der Erhaltungsphase waren, verfügbar ist. • Erlaubnis für das *Re-Screening* der Patienten und Spezifizierung der Prozedur des *Re-Screenings* • Spezifizierung, dass die Studiencenter in Woche 52 mitgeteilt bekommen, welche Patienten Placebo in Induktionsphase erhalten. Nach der 52 Wochen Datenbanksperre wird die Studie *open-label* • Für bestimmte Besuche der Extensionsphase wurden die Patienten für die Behandlung Zuhause angeleitet • Erklärung, dass bei Abnormalitäten der Vitalzeichen oder der Laborevaluationen keine protokollspezifischen Handlungen notwendig sind, aber der Prüfarzt weitere Handlungen festlegt • Bereitgestellte Anleitungen für Berichtsfehlern, Störungen oder Produktreklamationen der vorgefüllten Spritzen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Schriftliche Einwilligung muss vorliegen • Patienten müssen in der Lage sein den Prüfarzt zu verstehen und mit ihm zu kommunizieren und müssen eine schriftliche Einwilligung mit Datum abgeben, bevor jegliche Studienaktivitäten beginnen. Zudem muss, wenn notwendig, der rechtliche Vertreter im Rahmen der lokalen Regelungen sein Einverständnis geben. • Männer oder Frauen, die mindestens 18 Jahre alt sind zum Zeitpunkt des Screenings • chronische Plaque-Psoriasis für mind. 6 Monate vor Randomisierung • moderate bis schwere Psoriasis definiert als PASI Score von mind. 12, IGA mod 2011 von mind. 3 (bei einer Skala von 0-4) sowie BSA von mind. 10 % • Bewerber um systemische Therapie, definiert als an chronischer Plaque-Psoriasis erkrankt und inadäquat kontrolliert durch: o lokale Behandlung und/oder o Phototherapie und/oder o frühere systemische Therapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien • Andere Psoriasis-Arten als chronische Plaque-Psoriasis um Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung, mit Ausnahme von palmoplantarer Psoriasis • Arzneimittel-induzierte Psoriasis zum Zeitpunkt der Randomisierung • Gleichzeitige Einnahme von unzulässigen Psoriasis Behandlungen • Patient ist nicht bereit die UV-Licht-Exposition während der Studie zu begrenzen • Gleichzeitige unzulässige nicht-Psoriasis Behandlungen • Vorherige Einnahme von Secukinumab oder anderen IL-17A- oder IL-Rezeptor- Modulatoren • Stillende oder schwangere Frauen, deren Schwangerschaft durch einen positiven hCG Labortest bestätigt wurde • Gebärfähige Frauen, außer sie nutzen effektive Verhütungsmethoden während und 16 Wochen nach Absetzung des Studienpräparats. Im Falle von oralen Verhütungsmethoden müssen die Frauen für mindestens 12 Wochen vor Einnahme des Studienpräparats eine feste Dosierung einnehmen. Frauen wurden als postmenopausal und nicht gebärfähig eingestuft, wenn sie 12 Monate keine natürliche Amenorrhea mit entsprechendem klinischenem Profil hatten oder eine chirurgische Oophorektomie durchgeführt wurde oder die Eileiter vor mindestens 6 Wochen abgebunden wurden. Im Fall eine Oophorektomie muss der Reproduktivitätsstatus der Frau durch eine Untersuchung des Hormonlevels bestätigt werden. • Andere entzündliche Krankheiten; aktive, gleichzeitige, chronische oder wiedergekehrte Infektionskrankheiten • Grunderkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes zur Immunschwäche des Patienten führen und/oder den Patienten einem nicht-akzeptablen Risiko bei einer immunmodulatorischen Therapie aussetzen • Signifikante medizinische Probleme, u. a. unkontrollierter Bluthochdruck (systolisch ≥160 mmHg und/oder diastolisch ≥95 mmHg), kongestive Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) • Serumkreatinin >176,8 µmol/l (2,0 mg/dl) • Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) <2.500 /µl, Plättchenzahl <100.000 /µl, Neutrophilenzahl <1.500 /µl oder Hämoglobinwert <8,5 g/dl bei Screening • Bruströntgen, CT-scan, oder MRI mit Evidenz eines gegenwärtigen infektiösen oder malignen Prozesses, welche innerhalb der 12 Wochen vor der Randomisierung auftrat und durch einen Arzt bestätigt wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktive systemische Infektion (Ausnahme: Erkältung) innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung und regelmäßig auftretende Infektionen. Im Ermessen des Prüfarztes: vorheriger Aufenthalt in endemischen Mykose-Regionen oder Bedingungen, die zu einer Prädisposition für Infektionen führen können (z.B. fortgeschrittener oder schlecht eingestellter Diabetes) • Historie einer bestehenden, chronischen oder rezidivierenden Infektionskrankheit oder einer aktiven Tuberkulose zum Screening-Zeitpunkt. Patienten mit positivem oder intermediärem QFT-Testergebnis können an der Studie teilnehmen, wenn Tuberkulose Behandlung 12 Wochen vor Randomisierung abgeschlossen ist und keine aktive Tuberkulose nachweisbar ist. Wenn eine latente Tuberkulose nachweisbar ist, muss die Behandlung vor der Randomisierung entsprechend der länderspezifischen Leitlinien initiiert und beibehalten werden. • Vorherige Medikation aufgrund von HIV; Hepatitis B oder C vor Randomisierung • Historie einer lymphoproliferativen Erkrankung, jede bekannte Malignität oder eine maligne Organerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre • Bestehende schwere progressive oder unkontrollierte Erkrankung, welche nach Meinung des Prüfarztes dazu führt, dass Patient für die Studie ungeeignet ist • Unfähigkeit oder fehlende Bereitschaft sich wiederholten Venenpunkturen zu unterziehen • Medizinische oder psychiatrische Störung, welche nach Meinung des Prüfarztes zu Protokollverletzungen führen würde • Bestehender oder ehemaliger Alkohol- oder Drogenabusus während der letzten 6 Monate vor Randomisierung • Geplante Lebendimpfungen während der Studie oder 6 Wochen vor Randomisierung • Verwendung von Prüfparaten in den 4 Wochen vor der Randomisierung oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparates • Historie einer Hypersensitivität gegenüber Secukinumab, dessen Bestandteile oder schwere Reaktion auf andere anti-IL-17 Therapien.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 32 Studienzentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	• Studienbehandlung bestand aus zwei subkutanen Injektionen (Secukinumab 150 mg: 150 mg Secukinumab + Placebo Injektionen; Secukinumab 300 mg: zwei 150 mg Secukinumab Injektionen; Placebo: zwei Placebo-Injektionen) einmal wöchentlich für die Randomisierung und Woche 1,2 und 3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anschließend ab Woche 4 alle vier Wochen Injektionen bis Woche 48 • Zusätzlich wöchentlich eine Dosis Placebo (zwei Injektionen pro Dosis) in Woche 13,14 und 15, um die Verblindung aufrecht zu erhalten • Dosis in Woche 12 ist die erste Dosis der Erhaltungsphase • Dosis in Woche 52 ist die erste Dosis in der Extensionsphase **Secukinumab 150 mg** Induktionsphase (Woche 1 bis 12): Injektion Secukinumab 150 mg + Injektion Placebo zur Randomisierung und in Wochen 1, 2, 3 Anschließend ab Woche 4 alle vier Wochen Injektionen bis Woche 48 Erhaltungsphase (Woche 12 bis 48): Dosis in Woche 12 ist die erste Dosis der Erhaltungsphase Ab Woche 4 alle vier Wochen Injektionen bis Woche 48 Zusatzinjektion des Placebo in Wochen 13, 14 und 15, um Verblindung aufrecht zu erhalten Extensionsphase (Woche 52 bis 208): Dosis in Woche 52 ist die erste Dosis der Extensionsphase alle vier Wochen Injektionen bis Woche 204 **Secukinumab 300 mg** Induktionsphase (Woche 1 bis 12): Zwei Injektionen Secukinumab 150 mg zur Randomisierung und in Woche 1, 2, 3 Anschließend ab Woche 4 alle vier Wochen Injektionen bis Woche 48 Erhaltungsphase (Woche 12 bis 48): Dosis in Woche 12 ist die erste Dosis der Erhaltungsphase Ab Woche 4 alle vier Wochen Injektionen bis Woche 48 Zusatzinjektion des Placebo in Wochen 13, 14 und 15, um Verblindung aufrecht zu erhalten Extensionsphase (Woche 52 bis 208): Dosis in Woche 52 ist die erste Dosis der Extensionsphase alle vier Wochen Injektionen bis Woche 204 **Placebo Gruppe** Induktionsphase (Woche 1 bis 12): Zwei Injektionen Placebo zur Randomisierung und in Wochen 1, 2, 3 Anschließend ab Woche 4 alle vier Wochen Injektionen bis Woche 48 Erhaltungsphase (Woche 12 bis 48): Dosis in Woche 12 ist die erste Dosis der Erhaltungsphase Ab Woche 4 alle vier Wochen Injektionen bis Woche 48

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusatzinjektion des Placebo in Wochen 13, 14 und 15, um Verblindung aufrecht zu erhalten
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien (12 Wo., 52 Wo.)** Nachweis der Wirksamkeit von Secukinumab (150 mg und 300 mg) bei Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis verglichen mit einem Placebo in Hinblick auf: • PASI 75 Responder zu Woche 12 • IGA mod 2011 0 oder 1 Response zu Woche 12 **Sekundäre Zielkriterien (12 Wo., 52 Wo.)** Sekundäre Kernkriterien: • Evaluation der Nutzbarkeit (Fähigkeit den Instruktionen zur Nutzung zu folgen und der möglichen Risiken) und Zufriedenheit mit Secukinumab PFS unter Verwendung des self-administered Self-Injection Assessment Questionnaire (SIAQ) und der Beobachtungen des Prüfarztes/Studiencenterpersonals • Evaluation der Wirksamkeit von Secukinumab (150 mg und 300 mg) bei Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis unter Verwendung von PASI 50/75/90/100 und IGA 0 oder 1 Response im Vergleich zu Placebo zu Woche 12 und bis zu Woche 52 • Evaluation der Wirksamkeit von Secukinumab (150 mg und 300 mg) bei Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis unter Verwendung von PASI score und IGA mod 2011 im Vergleich zu Placebo zu Woche 12 und bis zu Woche 52 • Untersuchung der klinischen Sicherheit und Tolerabilität von Secukinumab (150 mg und 300 mg) durch die Vitalzeichen, klinische Laborwerte, EKGs und unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Placebo zu Woche 12 und bis zu Woche 52 • Messung der Wirksamkeit von Secukinumab bei Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis hinsichtlich des EQ-5D Score in Woche 12, verglichen mit einem Placebo und der Zeit bis Woche 52 • Untersuchung der Behandlungseffekte von Secukinumab hinsichtlich der Veränderungen im DLQI in Woche 12, verglichen mit einem Placebo und der Zeit bis Woche 52 • Untersuchung der Behandlungseffekte von Secukinumab hinsichtlich des Erreichens des DLQI 0 oder 1 zu Woche 12, verglichen mit einem Placebo und der Zeit bis Woche 52 • Untersuchung der Entwicklung einer Immunogenität gegenüber Secukinumab

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Messung der langfristigen Wirksamkeit von Secukinumab bei moderater bis schwerer chronischen Plaque-Psoriasis hinsichtlich der PASI 50/75/90/100 und IGA 0 oder 1 Responder nach Woche 52 • Messung der langfristigen Wirksamkeit von Secukinumab bei moderater bis schwerer chronischen Plaque-Psoriasis hinsichtlich des PASI Score und IGA mod 2011 Score nach Woche 52 • Untersuchung der klinischen Sicherheit und Toleranz von Secukinumab, gemessen an Vitalzeichen, klinischen Laborwerten, EKG und unerwünschten Ereignissen nach Woche 52 **Explorative Endpunkte (12 Wo., 52 Wo.)** • Erforschung des Auftretens eines Rückfalls und einer darauf folgender Secukinumab Therapie • Erforschung des Auftretens eines Rebound mit darauf folgender Secukinumab Therapie • Erforschung der Pharmakokinetik, bei Verwendung einer multiplen Spritzendosis • Erforschung der Beziehung zwischen Secukinumab Response und vorheriger systemischer Therapie sowie dem Scheitern der Response bei einer vorherigen biologischen Therapie • Erforschung der Beziehung von PK/PD
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b, sonst nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Erwartete Responseraten: o Secukinumab 300 mg: PASI 75 Responserate zu Woche 12: 55 % IGA mod 2011 0 oder 1 Response zu Woche 12: 30 % o Placebo: PASI 75 Responserate zu Woche 12: 5 % IGA mod 2011 0 oder 1 Response: 5 % • Teststärke: > 99 % bei PASI, 90 % bei IGA 0 oder 1 (Fisher‘s-Test) • $\alpha = 0,05$ (zweiseitig)
	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:** • Rücknahme der schriftlichen Einverständniserklärung • UE, die unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten einen Abbruch der Studienteilnahme erforderlich machen (Ermessen des Prüfarztes) • Jede Abweichung der Laborergebnisse, die unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten eine weitere Teilnahme ausschließt (Ermessen des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfarztes) • Schwangerschaft • Einnahme verbotener Begleitmedikation • Notfallentblindung **Zwischenanalyse:** Es wurde eine Interimsanalyse zum *Cut-off date* 25.10.2013 durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung via Interactive Response Technology (IRT)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Strata:** • Körpergewicht
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	**Übermittlung der Zuteilung** IRT **Allocation Concealment** Der Prüfarzt prüft die Einschluss- und Ausschlusskriterien, leitet sie an die Interactive Response Technology weiter, welches eine Randomisierungsnummer als Verbindung vom Studienteilnehmer zum Behandlungsarm und zur Spezifikation der Nummer des Behandlungspakets generiert. Die Nummer wird keinem an der Studie beteiligten Personal außer dem zubereitenden Apotheker oder einer anderen dazu qualifizierten Person bekannt gegeben.
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?	**Erstellung der Randomisierungsliste und Durchführung der Zuteilung** Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch IRT **Aufnahme in die Studie** durch den Prüfarzt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Verblindung durch IRT-Gruppenzuteilung Die Vorbereitung der Studienbehandlung erfolgte durch nicht verblindete Apotheker oder anderes dazu qualifiziertes Personal. Im Falle eines Patienten-Notfalls konnte die Verblindung aufgehoben werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Secukinumab und Secukinumab-Placebo sind in einer identischen Verpackung verpackt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die Bewertung der Efficacy-Endpunkte wurde das Full Analysis Set, für sicherheitsbezogene Variablen das Safety Set und für die Baselinecharakteristika das Randomized Set zugrunde gelegt. Die deskriptive Statistik für kontinuierliche Variablen enthält u. a. Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, unteres Quartil, Median, oberes Quartil. Die deskriptive Statistik für diskrete Variablen ist in Kontingenztabellen dargestellt und enthält absolute und relative Häufigkeiten. Soweit nicht anders benannt, sind die p-Werte als zweiseitige p-Werte und zweiseitige Konfidenzintervalle mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. **Analyse der primären Endpunkte** Primäre Analysemethode war der stratifizierte CMH. Der Test wurde nach Gewicht stratifiziert. Der primären Analyse wurde das Full Analysis Set (FAS) zugrunde gelegt. **Analyse der sekundären Endpunkte:** Die Studienhypothesen der primären und sekundären Schlüssel-Endpunkte wurden sequentiell getestet, wobei ein Signifikanzniveau von 5 % (Family-Wise I-Fehler) verwendet wurde. **Weitere Analysen zu sekundären Variablen** *Zeit bis PASI 75 Response* Unterschiede zwischen den Therapien wurden mit einem Log-Rank-Test analysiert. Stratifiziert wurde nach geographischer Region und Gewicht. Verglichen wurden die kumulierten Raten der Secukinumab Behandlungsgruppe mit einem Placebo. Die HRs und die dazugehörigen 95%-igen Konfidenzintervalle wurden mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet (stratifiziert nach geographischer Region und Gewicht). *PASI 50/75/90/100 und IGA mod 2011 0 oder 1 über die Zeit* Die Statistiken wurden mit den exakten Konfidenz-intervallen, basierend auf der Score Methode, einschließlich der Kontinuitätskorrektur angegeben. Jede Secukinumab Gruppe wurde mit einem Placebo durch stratifizierte CMH Tests sowie durch ein logistisches Regressionsmodell mit Behandlungsgruppen, Körpergewicht und dem Baseline PASI, verglichen. Ferner wurden die Secukinumab Behandlungsgruppen untereinander verglichen. *PASI Score über die Zeit* Es wurden sowohl Summenstatistiken als auch prozentuale Veränderungen seit dem Ursprung kreiert. *IGA mod 2011 Score über die Zeit* Die Summenstatistiken wurden jeweils nach Besuch und Behandlungsgruppe definiert und in Kontingenztabellen angegeben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Rebound Deskriptive Statistiken wurden formuliert. *Wiedererkrankung* Es wurden sowohl Summenstatistiken als auch 95 % Konfidenzintervalle nach der Kaplan-Meier Methodik für einen Rückfall bis Woche 52 bei Patienten, die zu Woche 12 eine PASI 75 Response hatten, erstellt. *Beziehung zwischen Ansprechen auf Secukinumab Behandlung und vorheriger systemischen Therapie und Scheitern des Ansprechens einer vorherigen biologischen Therapie* Deskriptive Statistiken wurden formuliert. **Sicherheitsbezogene Endpunkte** Die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte basiert auf dem Safety Set. Unerwünschte Ereignisse wurden für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Dargestellt wurden Anzahl und Prozentzahl von Patienten, die ein UE, ein UE einer bestimmten primären SOC (System-Organ-Class) und ein UE nach einem bestimmten Preferred Term hatten. Außerdem wurden UE nach Schweregrad und Studienmedikation dargestellt. Eine separate Zusammenfassung erfolgte für Tod, schwerwiegende UE, weitere zum Studienabbruch führende UE und für UE, welche zu einer Dosisänderung führten (inkl. Abbruch der Studienmedikation). Labordaten wurden in 3 Gruppen dargestellt (Hämatologie, Urinanalyse und klinische Chemie). Die Veränderung von Baseline bis zu jeder Studienvisite wurde nach Labortest und Behandlungsgruppe deskriptiv zusammengefasst. Ferner wurden Summenstatistiken für Immunogenität, Vitalzeichen sowie EKG angefertigt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 177 Studienteilnehmer • Secukinumab 150 mg: 59 Studienteilnehmer • Secukinumab 300 mg: 59 Studienteilnehmer • Placebo: 59 Studienteilnehmer b) 150 Studienteilnehmer: • Secukinumab 150 mg: 48 Studienteilnehmer • Secukinumab 300 mg: 52 Studienteilnehmer • Placebo 150 mg: 25 Studienteilnehmer • Placebo 300 mg: 25 Studienteilnehmer c) 170 Studienteilnehmer: • Secukinumab 150 mg: 58 Studienteilnehmer • Secukinumab 300 mg: 56 Studienteilnehmer • Placebo: 56 Studienteilnehmer
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient: 08. Mai 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Eine Extensionsperiode ist laufend.
a: nach CONSORT 2010. Quellen: Studienbericht und Publikation zur CAIN457A2308-Studie (6, 46)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

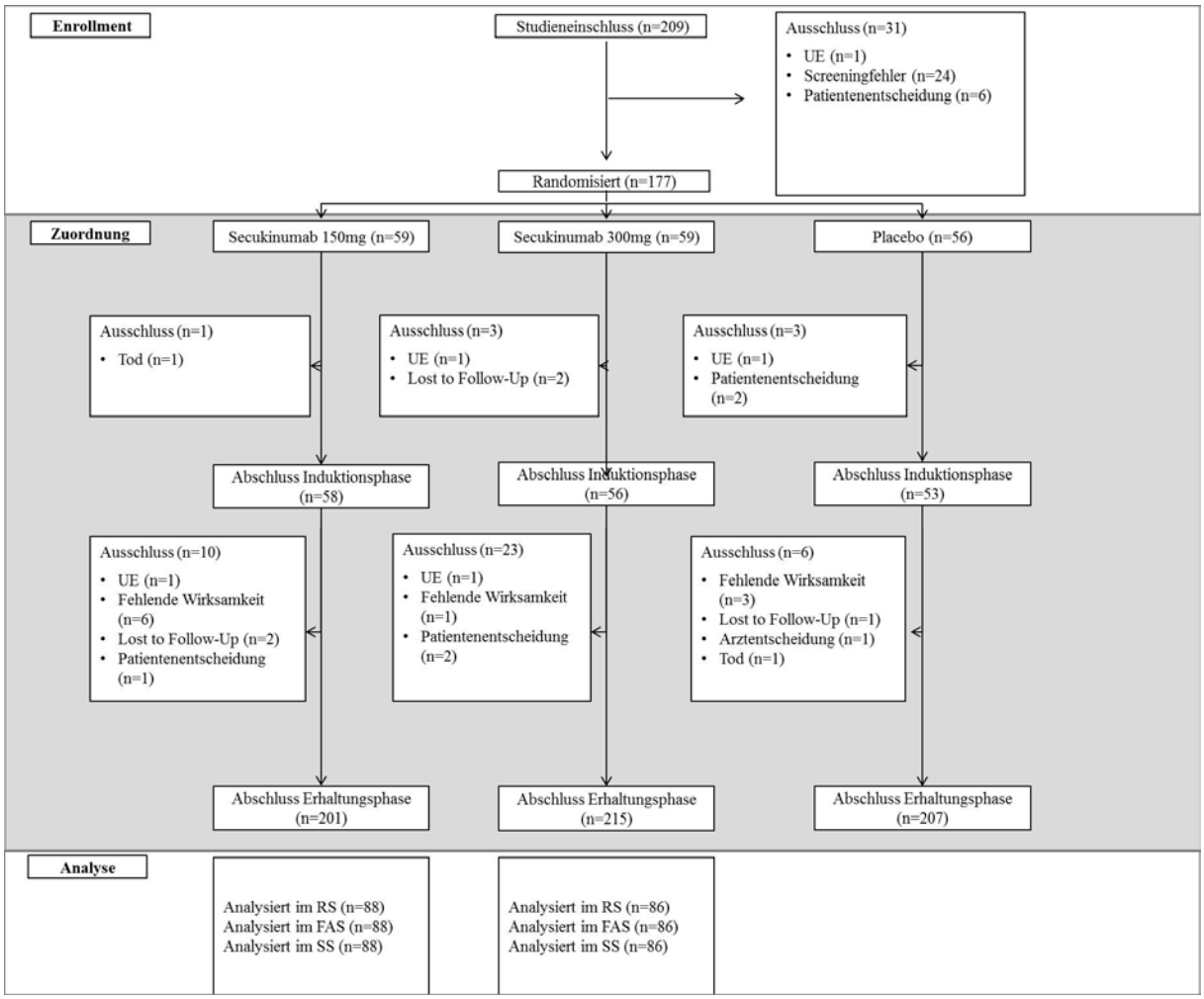


Abbildung 4-17: Patientenfluss-Diagramm Studie CAIN457A2308

Tabelle 4-375 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CAIN457A2309

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung (12 Wochen, 52 Wochen)** Nachweis der Wirksamkeit von Secukinumab nach einer 12-wöchigen Behandlung und Bewertung der Sicherheit, Tolerabilität, Nützlichkeit und Langzeit-Wirksamkeit bei Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis. **Statistische Hypothesen** H_1: Bezogen auf die PASI 75 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H_2: Bezogen auf die PASI 75 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo. H_3: Bezogen auf die IGA 0 oder 1 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 150 mg und Placebo. H_4: Bezogen auf die IGA 0 oder 1 Response in Woche 12 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab 300 mg und Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert; Zuteilungsverhältnis 1:1:1 **Verblindung**: doppelblind **Studienhorizon**t: 3 Studienphasen • Screening (1-4 Wochen) • Induktionsphase 1 (Randomisierung bis Woche 12) • Erhaltungsphase 2 (Woche 12 bis 52) • Extensionsphase (bis zu 156 Wochen) • Follow-up Phase (8 Wochen) **Design**: parallel **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1: • Bereitstellung einer fortgesetzten Behandlung für weitere 156 Wochen oder bis das Präparat in dem Land der Teilnahme für die Patienten, die Teil der aktiven Therapie in der Behandlungsphase 2 waren, verfügbar ist. • Überarbeitung der Re-Screening Prozeduren • Aufdeckung der Unklarheit über Placebo Einnahme in der Erhaltungsphase zu Woche 52 • Einführung der häuslichen Medikationseinnahme für bestimmte Besuche in der Extensionsphase

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Genehmigung der gleichzeitigen Einnahme von anderen Medikamenten und Korticosteroiden unter Einhaltung bestimmter Regularien • Ergänzung von Anleitungen zur Meldungen von Defekten, Fehlfunktionen oder Produktreklamationen der Pens sowie die Einführung einer Kategorie „Gerätbenutzung“ in den eCRF der Extensionsphase, um solche Informationen aufzunehmen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Schriftliche Einverständniserklärung • Fähigkeit des Patienten zu verstehen und zu kommunizieren • Erwachsene, die mindestens 18 Jahre alt sind zum Screening • chronische Plaque-Psoriasis, die mind. 6 Monate vor Randomisierung diagnostiziert wurde • moderate bis schwere Psoriasis definiert als PASI Score von mind. 12 und IGA mod 2011 von mind. 3 sowie BSA von mind. 10 % • Bewerber um systemische Therapie, definiert als an chronischer Plaque-Psoriasis erkrankt und inadäquat kontrolliert durch: o Phototherapie und/oder o frühere systemische Therapie **Ausschlusskriterien** • Andere Psoriasis-Arten als chronische Plaque-Psoriasis • Arzneimittel-induzierte Psoriasis • Gleichzeitige Einnahme von unzulässigen Psoriasis Behandlungen oder unzulässigen nicht-Psoriasis Behandlungen • Vorherige Einnahme von Secukinumab oder anderen IL-17A- oder IL-Rezeptor- Modulatoren • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebährfähigen Alter • Aktive entzündliche Krankheiten, die die Evaluation gefährden könnten • Bedingungen, welche nach Meinung des Prüfarztes für eine signifikante Immunschwächung des Patienten sorgen und/oder den Patienten einem erhöhten Risiko für eine immunomodulatorische Therapie aussetzen • Signifikante medizinische Probleme, u. a. unkontrollierter Bluthochdruck (systolisch ≥ 160 mg, diastolisch ≥95 mg), kongestive Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) • Serumkreatinin > 176,8 µmol/l (2,0 mg/dl)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) < 2.500/µl, Plättchenzahl < 100.000/µl, Neutrophilenzahl < 1.500/µl oder Hämoglobinwert < 8,5g/dl bei Screening • Thorax-Röntgenuntersuchung, CT oder MRT, welche Evidenz für eine akute Infektion oder eine maligne Tumorerkrankung liefern • Aktive systemische Infektion während der letzten 2 Wochen vor Randomisierung oder Infektion, die wieder auftreten kann • Historie einer laufenden, chronischen oder wiedergekehrten Infektionskrankheit oder Evidenz für Tuberkulose nach QFT beim Screening. Patienten mit positivem oder unklarem QFT durften an der Studie teilnehmen, wenn die Behandlung der Krankheit innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen wurde und keine Evidenz für eine aktive Tuberkulose besteht. • Vorherige Medikation aufgrund von HIV; Hepatitis B oder C vor Randomisierung • Historie einer lymphoproliferativen Erkrankung, jede bekannte Malignität oder eine maligne Organerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre • Bestehende schwere progressive oder unkontrollierte Erkrankung, welche nach Meinung des Prüfarztes dazu führt, dass Patient für die Studie ungeeignet ist • Widerwillen oder Unfähigkeit sich einer wiederholenden Venenpunktur oder Selbstinjektion mit dem Pen zu unterziehen • Medizinische oder psychiatrische Störung, welche nach Meinung des Prüfarztes zu Protokollverletzungen führen würde • Bestehender oder ehemaliger Alkohol- oder Drogenabusus während der letzten 6 Monate vor Randomisierung • Patienten, die während der Studie UV-Strahlen-Exposition nicht vermeiden wollen • Pläne zur Injektion von Lebendimpfstoffen während der Studie oder 6 Wochen vor der Randomsierung • Einnahme von Prüfmedikationen innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung oder innerhalb einer Periode von 5 Halbwertszeiten der Prüfmedikation • Historie einer Allergie gegenüber Secukinumab oder seiner Komponenten • Leiden an den Folgen von schweren unerwünschten Medikationsreaktionen durch andere Anti-IL-17 Therapien
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 40 Studienzentren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Secukinumab 150 mg** Induktionsphase: Injektion Secukinumab 150 mg + Injektion Placebo zur Randomisierung und in Wochen 1, 2, 3, 4 und 8 Erhaltungsphase: Injektion Secukinumab 150 mg + Injektion Placebo in den Wochen 12, 16, 20, 24, 28, 32, 40, 44 und 48 Zwei Injektion des Placebo in Wochen 13, 14 und 15 Extensionsphase (Woche 52 bis 208): Dosis in Woche 52 ist die erste Dosis der Extensionsphase alle vier Wochen Injektionen bis Woche 204 **Secukinumab 300 mg** Induktionsphase: Zwei Injektionen Secukinumab 150 mg zur Randomisierung und in den Wochen 1, 2, 3, 4 und 8 Erhaltungsphase: Zwei Injektionen Secukinumab 150 mg in den Wochen 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48 Zwei Injektionen des Placebo in den Wochen 13, 14 und 15 Extensionsphase (Woche 52 bis 208): Dosis in Woche 52 ist die erste Dosis der Extensionsphase alle vier Wochen Injektionen bis Woche 204 **Placebo Gruppe** Induktionsphase: Zwei Injektionen des Placebo zur Randomisierung und in den Wochen 1, 2, 3, 4 und 8 Erhaltungsphase: In Woche 12 wurden Patienten der Placebo Gruppe, abhängig vom PASI 75 Response, einer der folgenden Behandlungsarme zugeteilt: *Placebo PASI 75 nicht-Responder/Secukinumab 150 mg:* Injektionen Secukinumab 150 mg + Placebo in den Wochen 12, 13, 14, 15, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48 *Placebo PASI 75 nicht-Responder/Secukinumab 300 mg:* Injektionen Secukinumab 2x 150 mg + Placebo in den Wochen 12, 13, 14, 15, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48 *Placebo PASI 75 Responder:* Zwei Injektionen des Placebo in den Wochen 12, 13, 14, 15, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48 Extensionsphase: siehe Behandlung mit Secukinumab

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien** Nachweis der Wirksamkeit von subkutanem Secukinumab bei Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis verglichen mit einem Placebo in Hinblick auf: • Anteil PASI 90 Responder zu Woche 12 • Anteil IGA mod 2011 0 oder 1 Response zu Woche 12 **Sekundäre Zielkriterien** • Bewertung der Nützlichkeit und Zufriedenheit bei Benutzung des Secukinumab Pen, durch Verwendung eines SIAQ sowie durch Beobachtung des Studien-personals • Messung der Wirksamkeit von Secukinumab im Vergleich mit einem Placebo bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis hinsichtlich PASI 50/75/90/100 und IGA mod 2011 0 oder 1 Response bis Woche 12 und Woche 52. • Messung der Wirksamkeit von Secukinumab bei Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis hinsichtlich des PASI-Score und dem IGA mod 2011 Score zu Woche 12 im Vergleich mit einem Placebo, sowie bis Woche 52 • Untersuchung der klinischen Sicherheit und Toleranz von Secukinumab gemessen an Vitalzeichen, klinischen Laborwerten, EKG und unerwünschten Ereignissen im Vergleich mit einem Placebo sowohl bis Woche 12 als auch bis Woche 52 • Messung der Wirksamkeit von Secukinumab bei Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis hinsichtlich des EQ-5D Score in Woche 12, verglichen mit einem Placebo und der Zeit bis Woche 52 • Untersuchung der Behandlungseffekte von Secukinumab hinsichtlich der Veränderungen im DLQI in Woche 12, verglichen mit einem Placebo und der Zeit bis Woche 52 • Untersuchung der Behandlungseffekte von Secukinumab hinsichtlich des Erreichens des DLQI 0 oder 1 zu Woche 12, verglichen mit einem Placebo und der Zeit bis Woche 52 • Untersuchung der Entwicklung einer Immunogenität gegenüber Secukinumab • Messung der langfristigen Wirksamkeit von Secukinumab bei moderater bis schwerer chronischen Plaque-Psoriasis hinsichtlich der PASI 50/75/90/100 und IGA 0 oder 1 Responder nach Woche 52

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Messung der langfristigen Wirksamkeit von Secukinumab bei moderater bis schwerer chronischen Plaque-Psoriasis hinsichtlich des PASI Score und IGA mod 2011 Score nach Woche 52 • Untersuchung der klinischen Sicherheit und Toleranz von Secukinumab, gemessen an Vitalzeichen, klinischen Laborwerten, EKG und unerwünschten Ereignissen nach Woche 52 **Explorative Endpunkte** • Erforschung des Auftretens eines Rückfalls und einer darauf folgender Secukinumab Therapie • Erforschung des Auftretens eines Rebound mit darauf folgender Secukinumab Therapie • Erforschung der Beziehung zwischen dem Ansprechen auf die Secukinumabbehandlung und der vorherigen systemischen Therapie nach dem Scheitern eines Ansprechens auf eine vorherige biologische Therapie • Erforschung der PK, die aus multiplen Behandlungen mit auto-injeziertem Secukinumab resultiert • Erforschung der Beziehung von PK/PD
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b, sonst nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Gepowert auf PASI 90 Response zu Woche 12 • Erwartete Responseraten: o Secukinumab 300 mg: PASI 75 Responserate zu Woche 12: 55 % IGA mod 2011 0 oder 1 Response zu Woche 12: 30 % o Placebo: PASI 75 Responserate zu Woche 12: 55 % IGA mod 2011 0 oder 1 Response • Teststärke: > 99 % (Fisher‘s-Test) • $\alpha = 0,05$ (zweiseitig)
	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:** • Rücknahme der schriftlichen Einverständniserklärung • UE, die unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten einen Abbruch der Studienteilnahme erforderlich machen (Ermessen des Prüfarztes) • Jede Abweichung der Laborergebnisse, die unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten eine weitere Teilnahme ausschließt (Ermessen der Prüfarztes) • Schwangerschaft • Einnahme verbotener Begleitmedikation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Notfallentblindung • Jede Situation, welche die Sicherheit des Patienten gefährdet **Zwischenanalyse:** Die Zwischenanalyse wurde durchgeführt, als alle Patienten den Besuch, bei dem der primäre Endpunkt gemessen wurde, absolviert hatten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung via Interactive Response Technology (IRT)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Strata:** • Körpergewicht (<90 kg, ≥90 kg)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	**Übermittlung der Zuteilung** IRT **Allocation Concealment** Der Prüfarzt prüft die Einschluss- und Ausschlusskriterien, leitet sie an die Interactive Response Technology weiter, welches eine Randomisierungsnummer als Verbindung vom Studienteilnehmer zum Behandlungsarm und zur Spezifikation der Nummer des Behandlungspakets generiert. Die Nummer wird keinem an der Studie beteiligten Personal außer dem zubereitenden Apotheker oder einer anderen dazu qualifizierten Person bekannt gegeben.
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?	**Erstellung der Randomisierungsliste und Durchführung der Zuteilung** Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch IRT **Aufnahme in die Studie** durch den Prüfarzt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Verblindung durch IRT-Gruppenzuteilung Die Vorbereitung der Studienbehandlung erfolgte durch nicht verblindete Apotheker oder anderes dazu qualifiziertes Personal. Im Falle eines Patienten-Notfalls konnte die Verblindung aufgehoben werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die Bewertung der Efficacy-Endpunkte wurde das Full Analysis Set, für sicherheitsbezogene Variablen das Safety Set und für die Baselinecharakteristika das Randomized Set zugrunde gelegt. Die Summenstatistik für kontinuierliche Variablen enthält u. a. Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, unteres Quartil, Median, oberes Quartil. Die Summenstatistik für diskrete Variablen ist in Kontingenztabellen dargestellt und enthält absolute und relative Häufigkeiten. Soweit nicht anders benannt, sind die p-Werte als zweiseitige p-Werte und zweiseitige Konfidenzintervalle mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. **Analyse der primären Endpunkte** Primäre Analysemethode war der stratifizierte CMH. Der Test wurde nach Gewicht stratifiziert. Der primären Analyse wurde das Full Analysis Set (FAS) zugrunde gelegt. **Analyse der primären und sekundären Endpunkte:** Die Studienhypothesen der primären und sekundären Schlüssel-Endpunkte wurden sequentiell getestet, wobei ein Signifikanzniveau von 5 % (Family-Wise I-Fehler) verwendet wurde. **Weitere Analysen zu sekundären Variablen:** Für einige Endpunkte wurden Summenstatistiken dargestellt. <u>Wirskamkeitsbezogene Endpunkte:</u> *PASI 50/75/90/100 und IGA mod 2011 0 oder 1 über die Zeit* Die Statistiken wurden mit den exakten Konfidenzintervallen, basierend auf der Score Methode, einschließlich der Kontinuitätskorrektur angegeben. Jede Secukinumab Gruppe wurde mit einem Placebo durch stratifizierte CMH Tests sowie durch ein logistisches Regressionsmodell mit Körpergewicht und dem Baseline PASI, verglichen. Zudem wurde der exakte Fisher-Test für den paarweisen Vergleich mit dem Placebo angewendet. Ferner wurden die Secukinumab Behandlungsgruppen untereinander verglichen. <u>Sicherheitsbezogene Endpunkte:</u> Die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte auf dem Safety Set. Unerwünschte Ereignisse wurden für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Dargestellt wurden Anzahl und Prozentzahl von Patienten, die ein UE, ein UE einer bestimmten primären SOC (System-Organ-Class) und ein UE nach einem bestimmten Preferred Term hatten. Außerdem wurden UE nach Schweregrad und Studienmedikation dargestellt. Des Weiteren wurden UE nach standardisierten MedDRA-Abfragen zusammengefasst. Eine separate Zusammenfassung erfolgte für Tod, schwerwiegende UE, weitere zum Studienabbruch führende

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		UE und für UE, welche zu einer Dosisänderung führten (inkl. Abbruch der Studienmedikation). Labordaten wurden in 3 Gruppen dargestellt (Hämatologie, Urinanalyse und klinische Chemie). Die Veränderung von Baseline bis zu jeder Studienvisite wurde nach Labortest und Behandlungsgruppe deskriptiv zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 182 Studienteilnehmer: • Secukinumab 150 mg: 61 Studienteilnehmer • Secukinumab 300 mg: 60 Studienteilnehmer • Placebo:59 Studienteilnehmer b) 164 Studienteilnehmer: • Secukinumab 150 mg: 51 Studienteilnehmer • Secukinumab 300 mg: 58 Studienteilnehmer • Placebo 150 mg: 26 Studienteilnehmer • Placebo 300 mg: 28 Studienteilnehmer • Placebo: 1 Studienteilnehmer c) 177 Studienteilnehmer: • Secukinumab 150 mg: 58 Studienteilnehmer • Secukinumab 300 mg: 60 Studienteilnehmer • Placebo: 59 Studienteilnehmer
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Secukinumab 150 mg:</u> • unerwünschte Ereignisse: n = 2 • Mangel der Wirksamkeit: n = 3 • Arztentscheidung: n = 1 • Patientenentscheidung: n = 3 • *Lost to follow-up*: n = 1 <u>Secukinumab 300 mg:</u> • Mangel der Wirksamkeit: n = 1 • Lost to follow-up: n = 1 <u>Placebo:</u> • unerwünschte Ereignisse: n = 1 • Mangel der Wirksamkeit: n = • Arztentscheidung: n = 1 • Patientenentscheidung: n = 2 • *Lost to follow-up*: n = 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster eingeschlossener Patient: 17. Oktober 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Eine Extensionsphase ist laufend.
a: nach CONSORT 2010. Quellen: Studienbericht der CAIN457A2309-Studie (8, 47)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

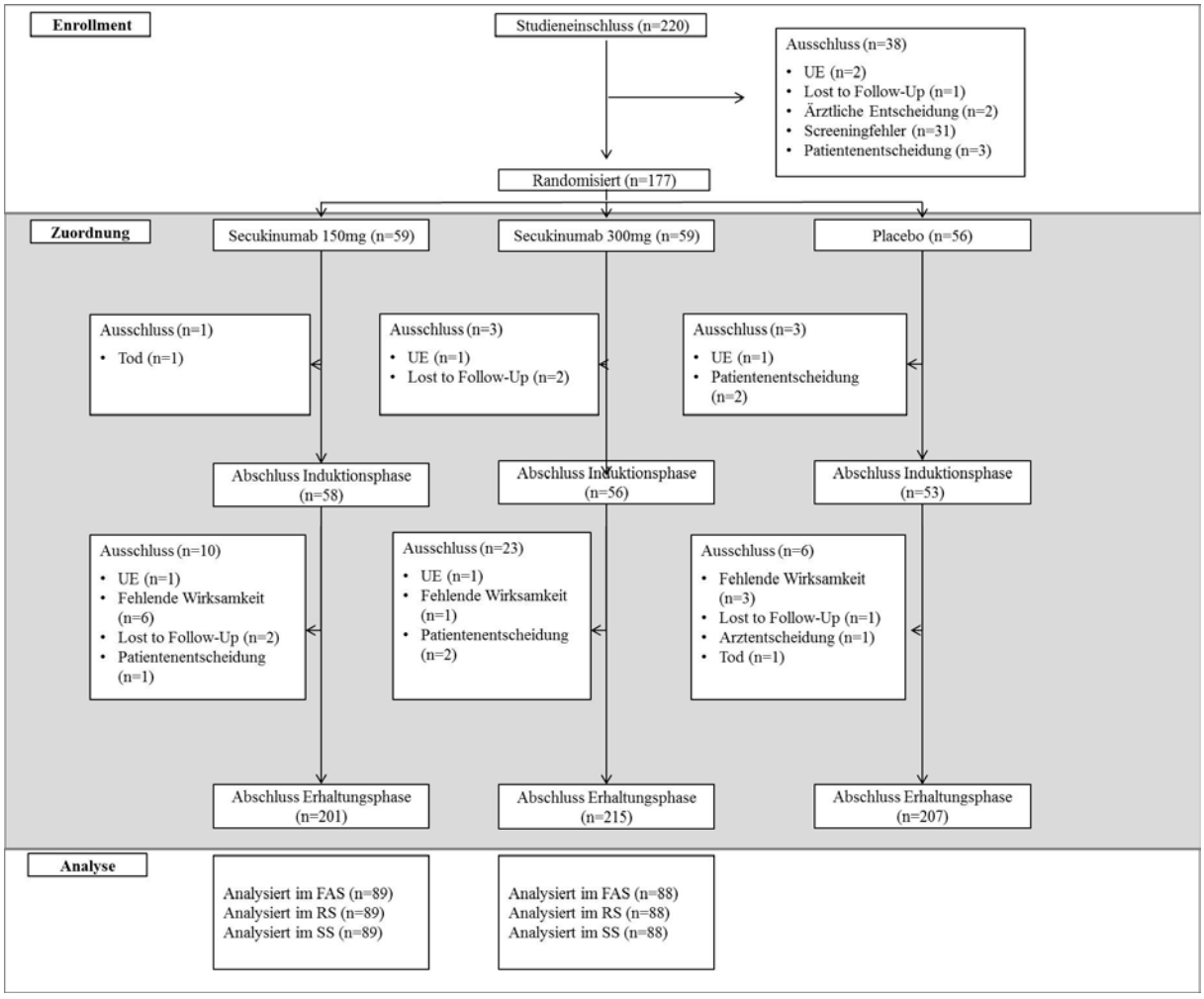


Abbildung 4-18: Patientenfluss-Diagramm Studie CAIN457A2309

Tabelle 4-376 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie M04-716

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Evaluierung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab vs. Placebo sowie von Adalimumab vs. MTX bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert; Zuteilungsverhältnis 2:2:1 (Adalimumab, MTX, Placebo) **Verblindung**: doppelblind **Studienhorizon**t: 16 Wochen **Design**: dreiarmig, parallel **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Schriftliche Einverständniserklärung • Fähigkeit des Patienten zu verstehen und zu kommunizieren • Erwachsene, die mindestens 18 Jahre alt sind zum Screening • chronische Plaque-Psoriasis, die mind. 6 Monate vor Randomisierung diagnostiziert wurde • moderate bis schwere Psoriasis definiert als PASI Score von mind. 10 und BSA von mind. 10 % • Plaque-Psoriasis seit mind. einem Jahr, welche seit mind. 2 Monaten stabil ist • Patienten, die für eine systemische Therapie oder Phototherapie in Frage kommen • Aktive Psoriasis-Therapie mit topischen Wirkstoffen • Therapienaiv gegenüber TNF-Inhibitor-Therapie und Methotrexate **Ausschlusskriterien** • Gleichzeitige Unterziehung einer anderen Psoriasis-Therapie • Unterziehung einer topischen oder Phototherapie während der vorherigen 2 Wochen, einer nicht-biologischen systemischen Therapie innerhalb der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		letzten 4 Wochen oder einer biologischen Therapie während der letzten 12 Wochen vor Randomisierung • Evidenz für latente Tuberkulose, außer der Patient erhielt bereits eine prophylaktische Behandlung • Patienten mit einer Historie von klinisch signifikanten Blut-, Nieren- oder Leberwerten • Patienten mit Historie einer demyelinisierenden Erkrankung, Krebs oder einer andere lympho-proliferativen Krankheit. • Immungeschwächte Patienten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Adalimumab** <u>Woche 0:</u> 2x 40 mg Adalimumab + Placebotablette <u>Wochen 1 – 15:</u> 1x 40 mg Adalimumab jede zweite Woche + Placebo wöchentlich **Methotrexat** <u>Woche 0:</u> 1x 7,5 – 25 mg pro Woche + 2x Placebotabletten <u>Wochen 1 – 15 :</u> 1x 7,5 – 25 mg pro Woche + 1x Placebotablette pro Woche **Placebo** <u>Woche 0:</u> 1x Placeboinjektion <u>Wochen 1 – 15 :</u> 1x Placeboinjektion jede zweite Woche + 1x Placebotablette wöchentlich
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	**Zielkriterien** • Messung des PASI 75 zu Woche 16 • Messung des PGA • Unerwünschte Ereignisse • Laborwerte • Vitalzeichen • DLQI Total Score
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b, sonst nicht zutreffend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Gepowert auf PASI 75 Response zu Woche 12 • Erwartete Responseraten: o Adalimumab: 62 % o Methotrexate: 60 % o Placebo: 4 % • Teststärke: > 99 % (Fisher‘s-Test) • α = 0,05 (zweiseitig) • Zuteilungsverhältnis: 2:2:1 (250 Studienteilnehmer)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Strata:** • Studienort
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	**Übermittlung der Zuteilung** Keine Angaben. **Allocation Concealment** Keine Angaben.
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?	**Erstellung der Randomisierungsliste und Durchführung der Zuteilung** Keine Angaben. **Aufnahme in die Studie** Keine Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a. verblindet b. verblindet c. verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Demografische und klinische Variablen wurde deskriptiv zusammengefasst. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden in einer ITT-Population samt randomisierter Patienten durchgeführt. Für die mittlere prozentuale PASI-Verbesserung wurde eine LOCF-Analyse durchgeführt. Ferner wurde zur Demonstration der Überlegenheit von Adalimumab gegenüber dem Placebo ein CMH-Test angewendet. Um die Überlegenheit von Adalimumab gegenüber MTX zu zeigen, wurden mittels Kontingenz-tabellen die Differenzen zwischen den PASI 75 Responses beider Wirkstoffe, basierend auf dem CMH-Test, dargestellt. Summenstatistiken wurden für alle sekundären Wirksamkeitsvariablen verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 271 Studienteilnehmer: • Adalimumab: 108 Studienteilnehmer • MTX: 110 Studienteilnehmer • Placebo: 53 Studienteilnehmer b) 264 Studienteilnehmer: • Adalimumab: 107 Studienteilnehmer • MTX: 110 Studienteilnehmer • Placebo: 53 Studienteilnehmer c) 264 Studienteilnehmer: • Adalimumab: 103 Studienteilnehmer • MTX: 108 Studienteilnehmer • Placebo: 53 Studienteilnehmer
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Behandlungsphase: 16 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010. Quellen: Publikationen zur M04-716-Studie (10, 11) Es konnten nicht überall Angaben gemacht werden, da zu der Studie nur Publikationen vorlagen und keine Studienunterlagen.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

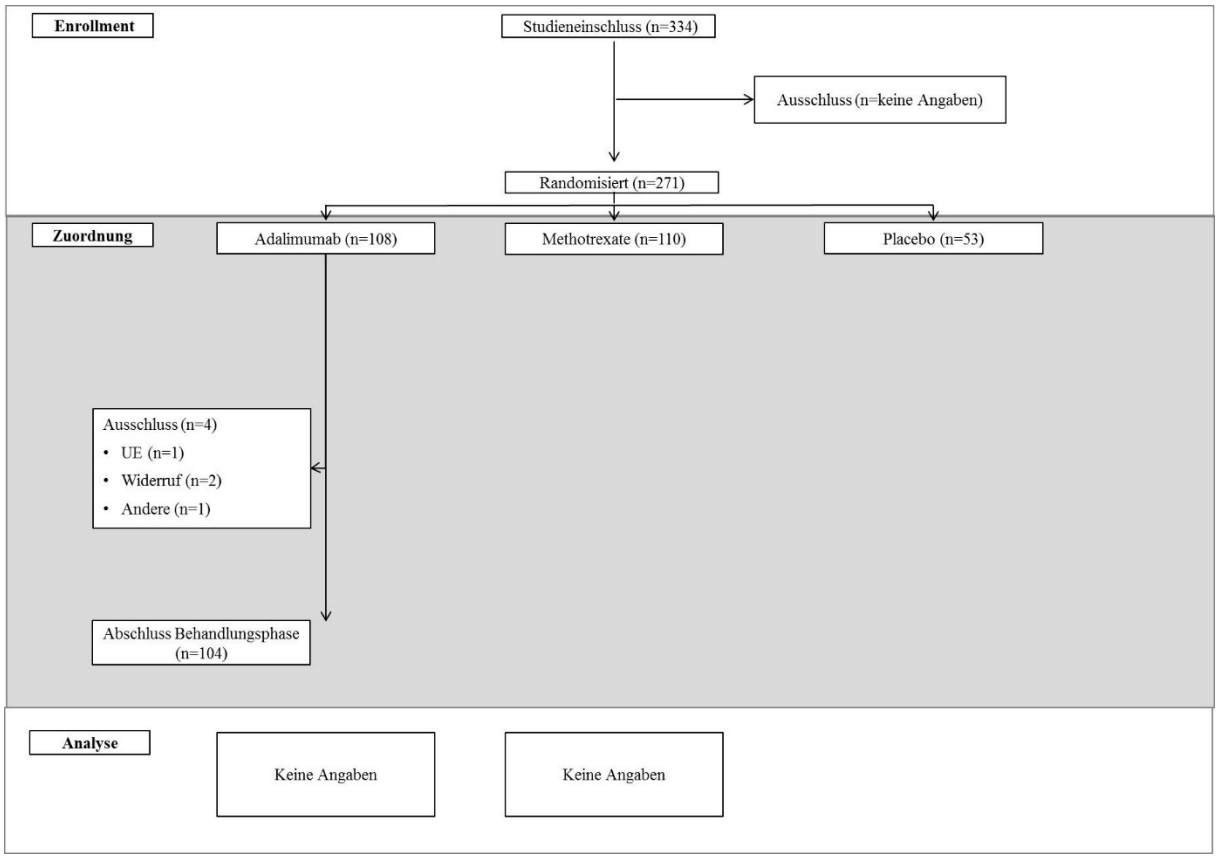


Abbildung 4-19: Patientenfluss-Diagramm Studie M04-716.
Es konnten nur bedingt Angaben zum Flow-Chart gemacht werden, da zu der Studie nur Publikationen vorlagen und keine Studienunterlagen

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 4-377 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CAIN457A2317

Studie: CAIN457A2317

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (1)	A
Studienbericht (2)	B

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Eine randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie von subkutan verabreichtem Secukinumab zur Demonstration der Wirksamkeit nach einer 16-wöchigen Behandlung und verglichen mit Ustekinumab; zur Erhebung von Sicherheit, Verträglichkeit und Langzeit-Wirksamkeit bis zu einem Jahr bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis.

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 Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Die Verblindung der Patienten wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2317 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereits vorgefüllten Ustekinumab- und Ustekinumab-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2317 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker oder dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereits vorgefüllten Ustekinumab- und Ustekinumab-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Es liegen keine Aspekte vor, die zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen.Folgende Aspekte wurden berücksichtigt:
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Todesfälle

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2317 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker oder dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereits vorgefüllten Ustekinumab- und Ustekinumab-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Feststellung eines Todesfalles ist objektiv möglich.
Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse und Todesfälle waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: PASI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2317 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereits vorgefüllten Ustekinumab- und Ustekinumab-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die in den PASI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: IGA mod

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2317 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereits vorgefüllten Ustekinumab- und Ustekinumab-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die Gesamtbewertung der psoriatischen Erkrankung mittels IGA mod 2011-Ratingskala waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2317 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf.dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereits vorgefüllten Ustekinumab- und Ustekinumab-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse und deren Klassifizierung waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: EQ-5D

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:
   - Die Studie CAIN457A2317 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
   - Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
   - Die Zuordnung der von Novartis bereits vorgefüllten Ustekinumab- und Ustekinumab-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels EQ-5D-Fragebogen waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: DLQI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2317 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereits vorgefüllten Ustekinumab- und Ustekinumab-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels DLQI waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: Psoriasis-Tagebuch

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2317 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereits vorgefüllten Ustekinumab- und Ustekinumab-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels Psoriasis-Tagebuch waren im Prüfplan a priori definiert.

Tabelle 4-378 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CAIN457A2223

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Studie: CAIN457A2223

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (9)	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische Studie von subkutan verabreichtem Secukinumab zur Bestimmung der histologischen Clearance und Wirkung auf Stoffwechselwege und Biomarker nach einer 12-monatigen Behandlung im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Die Verblindung der Patienten wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2223 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung des von Novartis zur Verfügung gestellten Secukinumab- und Secukinumab-Placebo-Lyophilisates wird durch identische Verpackung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2223 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker oder dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung des von Novartis zur Verfügung gestellten Secukinumab- und Secukinumab-Placebo-Lyophilisates wird durch identische Verpackung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Es liegen keine Aspekte vor, die zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen. Folgende Aspekte wurden berücksichtigt:
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: PASI

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2223 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung des von Novartis zur Verfügung gestellten Secukinumab- und Secukinumab-Placebo-Lyophilisates wird durch identische Verpackung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die in den PASI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2223 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf.dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung des von Novartis zur Verfügung gestellten Secukinumab- und Secukinumab-Placebo-Lyophilisates wird durch identische Verpackung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse und deren Klassifizierung waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: DLQI

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2223 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung des von Novartis zur Verfügung gestellten Lyophilisates bzw. Placebo-Puders wird durch identische Verpackung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels DLQI waren im Prüfplan a priori definiert.

Tabelle 4-379 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CAIN457A2302

Studie: CAIN457A2302

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (7)	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische Studie von subkutan verabreichtem Secukinumab zur Demonstration der Überlegenheit nach einer 12-wöchigen Behandlung verglichen mit Placebo zur Erhebung von Sicherheit, Verträglichkeit und Langzeit-Wirksamkeit bis zu einem Jahr bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Die Verblindung der Patienten wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2302 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten Lyophilisate wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2302 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker oder dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten Lyophilisate wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Es liegen keine Aspekte vor, die zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen. Folgende Aspekte wurden berücksichtigt:
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: PASI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2302 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten Lyophilisate wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die in den PASI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:
   - Die Studie CAIN457A2302 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
   - Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf.dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
   - Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten Lyophilisate wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse und deren Klassifizierung waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: EQ-5D

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2302 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten Lyophilisate wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels EQ-5D-Fragebogen waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: DLQI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2302 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten Lyophilisate wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels DLQI waren im Prüfplan a priori definiert.

Tabelle 4-380 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CAIN457A2303

Studie: CAIN457A2303

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (5)	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Eine randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie von subkutan verabreichtem Secukinumab zur Demonstration der Überlegenheit nach einer 12-wöchigen Behandlung und verglichen mit Placebo und Etanercept zur Erhebung von Sicherheit, Verträglichkeit und Langzeit-Wirksamkeit bis zu einem Jahr bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis.

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 Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Die Verblindung der Patienten wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2303 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten Secukinumab und Secukinumab Placebo Lyophilisate und bereits vorgefüllten Etanercept- und Etanercept-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2303 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker oder dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten Secukinumab und Secukinumab Placebo Lyophilisate und bereits vorgefüllten Etanercept- und Etanercept-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Es liegen keine Aspekte vor, die zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen. Folgende Aspekte wurden berücksichtigt:
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: PASI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2303 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten Secukinumab und Secukinumab Placebo Lyophilisate und bereits vorgefüllten Etanercept- und Etanercept-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die in den PASI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:
   - Die Studie CAIN457A2303 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
   - Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf.dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
   - Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten Secukinumab und Secukinumab Placebo Lyophilisate und bereits vorgefüllten Etanercept- und Etanercept-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse und deren Klassifizierung waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: EQ-5D

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2303 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten Secukinumab und Secukinumab Placebo Lyophilisate und bereits vorgefüllten Etanercept- und Etanercept-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels EQ-5D-Fragebogen waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: DLQI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2303 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten Secukinumab und Secukinumab Placebo Lyophilisate und bereits vorgefüllten Etanercept- und Etanercept-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels DLQI waren im Prüfplan a priori definiert.

Studie: CAIN457A2308

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (6)	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische Studie von subkutan verabreichtem Secukinumab in vorgefüllten Spritzen zur Demonstration der Wirksamkeit nach einer 12-wöchigen Behandlung verglichen mit Placebo zur Erhebung von Sicherheit, Verträglichkeit und Langzeit-Wirksamkeit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Die Verblindung der Patienten wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2308 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten vorgefüllten Secukinumab und Secukinumab-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2308 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker oder dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten vorgefüllten Secukinumab und Secukinumab-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Es liegen keine Aspekte vor, die zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen. Folgende Aspekte wurden berücksichtigt:
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: PASI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2308 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten vorgefüllten Secukinumab und Secukinumab-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die in den PASI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2308 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf.dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten vorgefüllten Secukinumab und Secukinumab-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse und deren Klassifizierung waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: EQ-5D

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:
   - Die Studie CAIN457A2308 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
   - Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
   - Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten vorgefüllten Secukinumab und Secukinumab-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels EQ-5D-Fragebogen waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: DLQI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2308 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten vorgefüllten Secukinumab und Secukinumab-Placebo-Spritzen wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels DLQI waren im Prüfplan a priori definiert.

Tabelle 4-381 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CAIN457A2309

Studie: CAIN457A2309

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (8)	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische Studie von subkutan verabreichtem Secukinumab in Autoinjektoren zur Demonstration der Wirksamkeit nach einer 12-wöchigen Behandlung verglichen mit Placebo zur Erhebung von Sicherheit, Verträglichkeit und Langzeit-Wirksamkeit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Die Verblindung der Patienten wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2309 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten vorgefüllten Secukinumab und Secukinumab-Placebo-Autoinjektoren wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2309 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker oder dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten vorgefüllten Secukinumab und Secukinumab-Placebo-Autoinjektoren wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Es liegen keine Aspekte vor, die zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen. Folgende Aspekte wurden berücksichtigt:
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: PASI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2309 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten vorgefüllten Secukinumab und Secukinumab-Placebo-Autoinjektoren wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die in den PASI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2309 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf.dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten vorgefüllten Secukinumab und Secukinumab-Placebo-Autoinjektoren wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse und deren Klassifizierung waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: EQ-5D

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:
   - Die Studie CAIN457A2309 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
   - Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
   - Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten vorgefüllten Secukinumab und Secukinumab-Placebo-Autoinjektoren wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels EQ-5D-Fragebogen waren im Prüfplan a priori definiert.

Endpunkt: DLQI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie CAIN457A2309 war eine doppel-blinde Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten und keiner an der Studie beteiligten Person, außer dem das Prüfpräparat zubereitenden Apotheker und ggf. dem zur Zubereitung qualifizierten Personal des Studienzentrums zugänglich gemacht.
- Die Zuordnung der von Novartis bereitgestellten vorgefüllten Secukinumab und Secukinumab-Placebo-Autoinjektoren wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.
Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.
Die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels DLQI waren im Prüfplan a priori definiert.

Tabelle 4-382 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M04-716

Studie: M04-716

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikationen Saurat et al. (2008) und Revicki et al. (2007) (10, 11)	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Eine randomisierte, doppel-blinde, doppel-dummy, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie von subkutan verabreichtem Adalimumab zur Demonstration der Überlegenheit nach einer 16-wöchigen Behandlung verglichen mit Methotrexat und Placebo zur Erhebung von Sicherheit, und Wirksamkeit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis.

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 Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Die Verblindung der Patienten wurde laut Publikation zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie M04-716 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten.
- Die Zuordnung der bereitgestellten vorgefüllten Adalinumab und Adalinumab-Placebo-Spritzen und der Methotrexat und Methotrexat-Placebo-Tabletten wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie M04-716 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten.
- Die Zuordnung der bereitgestellten vorgefüllten Adalinumab und Adalinumab-Placebo-Spritzen und der Methotrexat und Methotrexat-Placebo-Tabletten wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Da die Einschätzung der Fremdstudie nur über Publikationen möglich ist, unklar.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Da die Einschätzung der Fremdstudie nur über Publikationen möglich ist, unklar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Die Quelle der Einstufung sind Publikationen Saurat (2008) und Revicki (2007) die zwar auf ein niedriges Verzerrungs-Potenzial schließen lassen, jedoch kann aufgrund der Datenlage eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: PASI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie M04-716 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten.
- Die Zuordnung der bereitgestellten vorgefüllten Adalinumab und Adalinumab-Placebo-Spritzen und der Methotrexat und Methotrexat-Placebo-Tabletten wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Da die Einschätzung der Fremdstudie nur über Publikationen möglich ist, unklar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Da die Einschätzung der Fremdstudie nur über Publikationen möglich ist, unklar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war hoch.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war zwar verblindet, das ITT-Prinzip wurde zwar bei der Analyse adäquat umgesetzt, die Ergebnisberichterstattung ist zwar unabhängig, sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen zwar nicht vor und die Kriterien für die in den PASI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome waren zwar im Prüfplan a priori definiert, jedoch ist die Quelle der Einstufung Publikationen (Saurat et al. (2008) und Revicki et al. (2007)) und so kann aufgrund der Datenlage eine Verzerrung des PASIs nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie M04-716 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten.
- Die Zuordnung der bereitgestellten vorgefüllten Adalinumab und Adalinumab-Placebo-Spritzen und der Methotrexat und Methotrexat-Placebo-Tabletten wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Da die Einschätzung der Fremdstudie nur über Publikationen möglich ist, unklar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Da die Einschätzung der Fremdstudie nur über Publikationen möglich ist, unklar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Da die Einschätzung der Fremdstudie nur über Publikationen möglich ist, unklar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war zwar verblindet, das ITT-Prinzip wurde zwar bei der Analyse adäquat umgesetzt, die Ergebnisberichterstattung ist zwar unabhängig, sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen zwar nicht vor und die Kriterien für die in den unerwünschte Ereignisse eingehende Bewertung waren zwar im Prüfplan a priori definiert, jedoch ist die Quelle der Einstufung Publikationen (Saurat et al. (2008) und Revicki et al. (2008)) und so kann aufgrund der Datenlage eine Verzerrung der unerwünschte Ereignisse nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: EQ-5D

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie M04-716 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten.

- Die Zuordnung der bereitgestellten vorgefüllten Adalinumab und Adalinumab-Placebo-Spritzen und der Methotrexat und Methotrexat-Placebo-Tabletten wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Da die Einschätzung der Fremdstudie nur über Publikationen möglich ist, unklar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Da die Einschätzung der Fremdstudie nur über Publikationen möglich ist, unklar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war hoch.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war zwar verblindet, das ITT-Prinzip wurde zwar bei der Analyse adäquat umgesetzt, die Ergebnisberichterstattung ist zwar unabhängig, sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen zwar nicht vor und die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels EQ-5D-Fragebogen waren zwar im Prüfplan a priori definiert, jedoch ist die Quelle der Einstufung Publikationen (Saurat et al. (2008) und Revicki et al.(2007)) und so kann aufgrund der Datenlage eine Verzerrung der Einschätzung der Lebensqualität mittels EQ-5D-Fragebogen nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: DLQI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Die Verblindung der Endpunkterheber wurde zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Die Studie M04-716 war eine doppel-blinde, doppel-dummy Studie.
- Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung geheim gehalten.
- Die Zuordnung der bereitgestellten vorgefüllten Adalinumab und Adalinumab-Placebo-Spritzen und der Methotrexat und Methotrexat-Placebo-Tabletten wird durch identische Verpackung, Etikettierung, einen identischen Applikationsplan und identisches Aussehen verdeckt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Da die Einschätzung der Fremdstudie nur über Publikationen möglich ist, unklar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Da die Einschätzung der Fremdstudie nur über Publikationen möglich ist, unklar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war hoch.
Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war zwar verblindet, das ITT-Prinzip wurde zwar bei der Analyse adäquat umgesetzt, die Ergebnisberichterstattung ist zwar unabhängig, sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen zwar nicht vor und die Kriterien für die Bewertung der Lebensqualität mittels DLQI waren zwar im Prüfplan a priori definiert, jedoch ist die Quelle der Einstufung Publikationen (Saurat et al. (2008) Revicki et al. (2007)) und so kann aufgrund der Datenlage eine Verzerrung der Einschätzung der Lebensqualität mittels DLQI nicht ausgeschlossen werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   ---

   ---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: