



IQWiG-Berichte – Nr. 1004

**Secukinumab
(Plaque-Psoriasis bei Kindern
und Jugendlichen) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-78
Version: 1.0
Stand: 27.11.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Secukinumab (Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.08.2020

Interne Auftragsnummer

A20-78

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Enno Schmidt, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Teresa Labahn
- Charlotte Guddat
- Marco Knelangen
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Cornelia Rüdig
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Secukinumab, Psoriasis, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT02471144

Keywords: Secukinumab, Psoriasis, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT02471144

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Vom pU eingeschlossene Studie	9
2.3.2 Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	22
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)	22
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	22
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	22
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)	26
3.2.1 Behandlungsdauer	27
3.2.2 Verbrauch	27
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	28
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	28
3.2.6 Versorgungsanteile	29
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	30
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	30

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	30
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
5	Literatur	34
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab.....	3
Tabelle 3: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab.....	8
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept.....	12
Tabelle 7: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	21
Tabelle 8: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	30
Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	31

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie CAIN457A2310 (modifiziert in Anlehnung an Darstellung im EPAR und Modul 4 E des Dossiers).....	14
Abbildung 2: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSA	Body Surface Area (betroffene Körperoberfläche)
EPAR	European public assessment report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IGA mod 2011	Investigator's Global Assessment modified 2011
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 E (Abschnitt 3.1) und Modul 4 E des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich mit Etanercept als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt aus den 3 Alternativen Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Fototherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen. Damit umfasst das zugelassene Anwendungsgebiet von Etanercept nur einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets von Secukinumab.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Der pU zieht die Studie CAIN457A2310 zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Diese RCT ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Nachfolgend wird die Studie beschrieben, und es wird erläutert, aus welchen Gründen aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Studiendesign

Die Studie CAIN457A2310 ist eine RCT, in der 2 unterschiedliche Secukinumab-Dosierungen (niedrige Dosis, hohe Dosis) mit Etanercept und Placebo verglichen werden. In die Studie wurden 162 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Eine systemische Therapie sollte nach Einschätzung der Prüffärztin / des Prüffarztes angezeigt sein, entweder weil die Patientinnen und Patienten auf topische Therapien, systemische Therapien oder Fototherapie nicht ausreichend angesprochen oder weil sie die beiden letztgenannten nicht vertragen hatten. Die in die Studie CAIN457A2310 eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen bilden hinsichtlich des Schweregrads der Plaque-Psoriasis nur einen Teil der Population ab, für die Secukinumab zugelassen ist (mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis). Die Vergleichstherapie Etanercept ist hingegen nur für Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Fototherapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, nicht aber als erste systemische Therapie nach einer topischen Therapie. Um die Population, für die Etanercept zugelassen ist, abzubilden, hat der pU Sensitivitätsanalysen unterschiedlicher Teilpopulationen vorgelegt.

Die Studie CAIN457A2310 hatte zu Beginn 4 Behandlungsarme, denen die Kinder und Jugendlichen im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert zugewiesen wurden. Die Behandlung in den beiden Secukinumab-Armen (vom pU als primäre Secukinumab-Arme bezeichnet, da sie von Studienbeginn an Secukinumab erhielten) und dem Placeboarm erfolgte doppelblind. Die Behandlung mit Etanercept war nur für die Erheberin oder den Erheber der objektiven Endpunkte verblindet. Nach einer Induktionsphase von 12 Wochen wurden die Kinder und Jugendlichen im Placeboarm, die kein Ansprechen gemäß Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75 erreicht hatten, randomisiert auf Secukinumab umgestellt, entweder in niedriger Dosis oder in hoher Dosis (vom pU als sekundäre Secukinumab-Arme bezeichnet, da sie erst ab Woche 12 Secukinumab erhielten). Die Behandlung in der Studie sollte in allen Studienarmen über 52 Wochen erfolgen (Induktionsphase bis Woche 12, Erhaltungsphase bis Woche 52).

Die Behandlung mit Secukinumab erfolgte nicht vollständig entsprechend der Fachinformation. Secukinumab wurde als niedrige und als hohe Dosis gegeben, wobei nur die Dosierungen in den Secukinumab-Armen mit niedriger Dosis weitgehend den zugelassenen Dosierungen entsprachen. Bei Patientinnen und Patienten, die nach 16 Behandlungswochen mit Secukinumab nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll gemäß Fachinformation ein

Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht hervor, inwiefern in der Studie ein Therapieabbruch bei Nichtansprechen in Betracht gezogen werden sollte. Da ein Abbrechen gemäß Zulassung aber nicht zwingend ist und zu Woche 16 mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten in den primären Secukinumab-Armen ein Ansprechen gemäß PASI 75 gezeigt haben, ergeben sich hieraus keine weiteren Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Die Fachinformation von Etanercept sieht vor, dass bei Patientinnen und Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, die Behandlung abgebrochen werden sollte. Auch hier geht aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor, inwiefern in der Studie ein Therapieabbruch bei Nichtansprechen in Betracht gezogen werden sollte. Kinder und Jugendliche können bei einem Ansprechen auf die Therapie für maximal 24 Wochen mit Etanercept behandelt werden. Die Behandlung mit Etanercept entspricht im Hinblick auf das Vorgehen bei Nichtansprechen zu Woche 12 sowie die Dauer der Behandlung über 24 Wochen hinaus nicht den Vorgaben gemäß Fachinformation, wie weiter unten beschrieben wird.

Die primäre Analyse der Studie war zu Woche 12 geplant und umfasste den Vergleich der Secukinumab-Arme mit Placebo hinsichtlich PASI-75-Response und Investigator's Global Assessment modified 2011 (IGA mod 2011) 0 / 1-Response. Weitere Auswertungen erfolgten zu Woche 24 und zu Woche 52. Die Auswertung zu Woche 52 wird vom pU im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung herangezogen. Auswertungen zu Woche 24 liegen nicht vor.

Studienpopulation bildet nur in Teilen die zugelassenen Anwendungsgebiete von Secukinumab und Etanercept ab

Im Vergleich zu Secukinumab ist das Anwendungsgebiet von Etanercept enger gefasst. Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Fototherapie angesprochen oder sie nicht vertragen haben. Secukinumab dagegen ist zugelassen für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Damit hat Secukinumab sowohl bei der Krankheitsschwere als auch der Therapielinie eine breitere Zulassung als Etanercept. In die Studie CAIN457A2310 wurden den Einschlusskriterien entsprechend auch Kinder und Jugendliche eingeschlossen, für die Etanercept bezogen auf die Vorbehandlung nicht zugelassen ist, z. B. solche, deren Plaque-Psoriasis zwar mit topischer Behandlung nur unzureichend kontrolliert ist, die aber noch keine systemische Therapie oder Fototherapie erhalten haben. Neben einer Auswertung der Gesamtpopulation der Studie legt der pU daher auch Auswertungen der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, für die Etanercept eine geeignete Therapie gemäß Zulassung darstellt, jedoch zum Teil nicht für alle Endpunkte.

Etanercept-Behandlung nicht gemäß Vorgaben der Fachinformation

Im Etanercept-Arm wurden die Kinder und Jugendlichen für eine Dauer von 52 Wochen behandelt. Gemäß Fachinformation von Etanercept sollen Kinder und Jugendliche jedoch nur für maximal 24 Wochen mit Etanercept behandelt werden. Eine erneute Behandlung ist

möglich. Bei Patientinnen und Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sieht die Fachinformation vor, dass die Behandlung abgebrochen werden sollte.

Aus den im europäischen Zulassungsbericht (EPAR) dargestellten Analysen zur Gesamtpopulation der Studie zu Woche 12 geht hervor, dass zu diesem Zeitpunkt 33,1 % der Kinder und Jugendlichen im Etanercept-Arm kein Ansprechen gemäß PASI 75 erreicht hatten, zu Woche 16 waren dies 29,0 % und zu Woche 24 34,4 %. Gleichzeitig haben gemäß Modul 4 E des Dossiers 40 von 41 Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Etanercept nach Abschluss der Induktionsphase nach 12 Wochen fortgesetzt. Daraus lässt sich schließen, dass eine Prüfung des Ansprechens mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen zu Woche 12 nicht vorgesehen war. Vielmehr wurden diese Kinder und Jugendlichen über die Woche 12 hinaus weiter mit Etanercept behandelt, anstatt auf eine andere, möglicherweise wirksamere Therapie zu wechseln. Damit sind bereits allein aus diesem Grund die vorliegenden Daten der Studie CAIN457A2310 nicht geeignet, um die vorliegende Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten.

Mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen wurde nicht nur bei Nichtansprechen zu Woche 12 die zugelassene Behandlungsdauer von Etanercept überschritten. Gemäß Zulassung soll die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Etanercept insgesamt nach 24 Wochen beendet werden. Eine Fortführung über weitere 28 Wochen führt nicht nur dazu, dass Patientinnen und Patienten, die kein Ansprechen haben, weiterhin eine unwirksame Therapie erhalten haben. Vielmehr wurden auch Patientinnen und Patienten, die gut auf Etanercept angesprochen haben, weiterbehandelt und damit dem Risiko von unerwünschten Ereignissen (UEs) ausgesetzt. Beispielsweise hatten bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie nach Angaben im EPAR 22,6 % der Kinder und Jugendlichen im Etanercept-Arm zum Zeitpunkt Woche 24 eine Remission erreicht (PASI 100), wurden aber mit unveränderter Dosis über weitere 28 Wochen behandelt. Insgesamt wurden alle Patientinnen und Patienten nach diesem Zeitpunkt außerhalb der Zulassung von Etanercept weiterbehandelt.

Unabhängig davon, dass die Daten der Studie bereits wegen der Fortführung einer Therapie mit Etanercept trotz fehlenden Ansprechens nach Woche 12 nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind, sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu Woche 52 auch aus diesem Grund allein nicht relevant. Vielmehr wären zusätzliche Auswertungen aller Endpunkte insbesondere für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Etanercept bezogen auf die Vorbehandlung zugelassen ist, zu Woche 24 notwendig.

Weitere Unsicherheiten

Neben der von der Fachinformation abweichenden Anwendung von Etanercept in der Studie gibt es weitere Unsicherheiten, die die Ergebnissicherheit der Studie CAIN457A2310 einschränken. Diese ergeben sich aus der Gabe von Secukinumab als niedrige bzw. hohe Dosis, einem Dosierfehler in Woche 13 bis 15 in den primären Secukinumab-Armen, inkonsistenten Angaben zu Protokollverletzungen in der Studie und den vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis der Zusammenfassung der primären und sekundären Secukinumab-Arme.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegen somit keine relevanten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es liegen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, vor. Ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich mit Etanercept als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt aus den 3 Alternativen Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Fototherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen. Damit umfasst das zugelassene Anwendungsgebiet von Etanercept nur einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets von Secukinumab.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Secukinumab (Stand zum 02.07.2020)
- bibliografische Recherche zu Secukinumab (letzte Suche am 01.07.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Secukinumab (letzte Suche am 02.07.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Secukinumab (letzte Suche am 02.07.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Secukinumab (letzte Suche am 07.09.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche Studie identifiziert.

2.3.1 Vom pU eingeschlossene Studie

Aus den oben genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde vom pU die Studie CAIN457A2310 [2,3] im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert. Diese RCT ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Dies ist darin begründet, dass in der Studie CAIN457A2310 die zweckmäßige Vergleichstherapie Etanercept im Hinblick auf das Vorgehen bei Nichtansprechen sowie die Dauer der Behandlung nicht gemäß Vorgaben der Fachinformation angewendet wurde. In Abschnitt 2.3.2 wird die Studie beschrieben und es wird ausführlich erläutert, aus welchen Gründen aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

2.3.2 Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die vom pU eingeschlossene Studie CAIN457A2310.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CAIN457A2310	RCT, doppelblind ^b , parallel	Kinder und Jugendliche (6 bis < 18 Jahre) mit schwerer Plaque-Psoriasis ^c , für die eine systemische Therapie infrage kommt ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Secukinumab niedrige Dosis^e (N = 40) (primärer Arm^f) ▪ Secukinumab hohe Dosis^g (N = 40) (primärer Arm^f) ▪ Etanercept (N = 41) ▪ Placebo (N = 41), gefolgt von Secukinumab (sekundäre Arme^h) <p>Daraus:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulation, Etanercept geeignetⁱ, <ul style="list-style-type: none"> ▫ Secukinumab niedrige Dosis^e (n = 31) (primärer Arm^f) ▫ Secukinumab hohe Dosis^g (n = 28) (primärer Arm^f) ▫ Etanercept (n = 26) ▪ Teilpopulation, Etanercept geeignetⁱ, gepoolt^j <ul style="list-style-type: none"> ▫ Secukinumab niedrige Dosis^e (n = 39) ▫ Secukinumab hohe Dosis^g (n = 42) ▫ Etanercept (n = 26) ▪ Gesamtpopulation, gepoolt^j <ul style="list-style-type: none"> ▫ Secukinumab niedrige Dosis^e (n = 56) ▫ Secukinumab hohe Dosis^g (n = 58) ▫ Etanercept (n = 41) 	<p>Screening: 4 Wochen</p> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Induktionsphase: 12 Wochen ▪ Erhaltungsphase: 40 Wochen ▪ Extensionsphase^k: 184 Wochen <p>Nachbeobachtung: 16 Wochen</p>	<p>47 Studienzentren in Ägypten, Belgien, Deutschland, Estland, Frankreich, Guatemala, Israel, Italien, Japan, Kolumbien, Lettland, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz, Spanien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>9/2015–laufend</p> <p>Datenschnitt 24 Wochen Behandlung: 07.03.2019</p> <p>Datenschnitt 52 Wochen Behandlung: 18.09.2019</p>	<p>primär: PASI-75-Response und IGA mod 2011 0 / 1-Response zu Woche 12</p> <p>sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Der Etanercept-Arm war einfach verblindet (nur Endpunkterheberin / Endpunkterheber).</p> <p>c. gemäß folgender Kriterien: PASI-Score ≥ 20, IGA-mod-2011-Score = 4 und BSA ≥ 10 % zum Zeitpunkt der Randomisierung</p> <p>d. Einstufung durch die Prüferärztin / den Prüferarzt aufgrund folgender Kriterien: unzureichende Kontrolle der Symptome unter topischer Behandlung oder fehlendes Ansprechen oder Unverträglichkeit vorheriger systemischer Behandlung und / oder UV-Therapie</p> <p>e. Dosierung wie in der Fachinformation vorgesehen (siehe auch Tabelle 6 zu Interventionscharakteristika)</p> <p>f. Behandlung mit Secukinumab ab Studienbeginn</p> <p>g. höhere Secukinumab-Dosis als in der Fachinformation vorgesehen (siehe auch Tabelle 6 zu Interventionscharakteristika)</p> <p>h. Patientinnen und Patienten des Placeboarms, die bis Woche 12 keine PASI-75-Response erreicht hatten, erhielten ab Woche 12 Secukinumab in niedriger oder hoher Dosierung (sekundäre Secukinumab-Arme). Dem sekundären Behandlungsarm mit niedriger Dosierung wurden 16 Patientinnen und Patienten zugeordnet, dem sekundären Arm mit hoher Dosierung wurden 18 Patientinnen und Patienten zugeordnet. Die Zuteilung erfolgte randomisiert bereits vorab zu Studienbeginn. Der Placebovergleich ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den folgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>i. Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine vorherige systemische Therapie oder Fototherapie gemäß Fachinformation zu Etanercept [4].</p> <p>j. Datenpooling der primären und sekundären Secukinumab-Arme</p> <p>k. Die Behandlung im Etanercept-Arm endete zu Woche 52.</p> <p>BSA: betroffene Körperoberfläche; IGA mod 2011: Investigator's Global Assessment modified 2011; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; UV: ultraviolett</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept

Studie	Intervention	Vergleich
CAIN457A2310	Secukinumab, s. c., körperlsgewichtsabhängig dosiert: <ul style="list-style-type: none"> ▪ niedrige Dosis^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 25 kg: 75 mg ▫ ≥ 25 kg bis < 50 kg: 75 mg ▫ ≥ 50 kg: 150 mg ▪ hohe Dosis <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 25 kg: 75 mg ▫ ≥ 25 kg bis < 50 kg: 150 mg ▫ ≥ 50 kg: 300 mg primäre Secukinumab-Arme: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 0, 1, 2, 3 und 4 Secukinumab 1-mal wöchentlich, danach alle 4 Wochen ▪ Woche 13, 14 und 15 zusätzlich Placebo 1-mal wöchentlich sekundäre Secukinumab-Arme ^b : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 0, 1, 2, 3, 4 und 8 Placebo 1-mal wöchentlich ▪ Woche 12, 13, 14, 15 und 16 Secukinumab 1-mal wöchentlich, danach alle 4 Wochen 	Etanercept, s. c., 0,8 mg/kg Körpergewicht ^c , 1-mal wöchentlich
<p>Erforderliche Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Therapie ▪ systemische Therapie ▪ UV-Therapie <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Secukinumab und andere Biologika, die direkt auf IL-17 oder den IL-17-Rezeptor wirken ▪ Etanercept <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Emollientia ohne pharmakologisch wirksame Bestandteile und nicht medikamentöse Interventionen ▪ nur während der Screeningphase: milde oder moderate topische Kortikosteroide für Gesicht, Kopfhaut, Hände, Füße und Genital- / Analregion ▪ ab Studienwoche 12: topische Kortikosteroide für andere Indikationen als Psoriasis und nur für die Anwendung auf Körperarealen, die nicht von der Psoriasis betroffen sind <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Anwendungen, die pharmakologisch aktive Substanzen wie z. B. Milchsäure, Salizylsäure, Harnstoff, α-Hydroxysäuren oder Fruchtsäuren enthalten ▪ andere systemische Therapien ▪ Fototherapie 		
<p>a. Dosierung wie in der Fachinformation vorgesehen</p> <p>b. Patientinnen und Patienten des Placeboarms, die bis Woche 12 keine PASI-75-Response erreicht hatten, erhielten ab Woche 12 Secukinumab in niedriger oder hoher Dosierung.</p> <p>c. Höchstdosis: 50 mg</p> <p>IL-17: Interleukin-17; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UV: ultraviolett</p>		

Studiendesign

Die Studie CAIN457A2310 ist eine RCT, in der 2 unterschiedliche Secukinumab-Dosierungen (niedrige Dosis, hohe Dosis) mit Etanercept und Placebo verglichen werden. In die Studie wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Die Kinder und Jugendlichen sollten seit mindestens 3 Monaten erkrankt sein. Eine systemische Therapie sollte nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers angezeigt sein, entweder weil die Patientinnen und Patienten auf topische Therapien, systemische Therapien oder Fototherapie nicht ausreichend angesprochen oder weil sie die beiden letztgenannten nicht vertragen hatten. Der Schweregrad der Psoriasis war in der Studie definiert über einen Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 20 , einen Investigator's Global Assessment modified 2011 (IGA mod 2011)-Score von 4 und eine betroffene Körperoberfläche (BSA) von $\geq 10\%$. Die in die Studie CAIN457A2310 eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen bilden hinsichtlich des Schweregrads der Plaque-Psoriasis nur einen Teil der Population ab, für die Secukinumab zugelassen ist (mittelschwere bis schwerer Plaque-Psoriasis). Die Vergleichstherapie Etanercept ist hingegen nur für Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Fototherapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, nicht aber als erste systemische Therapie nach einer topischen Therapie. Um die Population, für die Etanercept zugelassen ist, abzubilden, hat der pU Sensitivitätsanalysen unterschiedlicher Teilpopulationen vorgelegt. Diese werden nachfolgend in einem eigenen Abschnitt erläutert.

Der Einschluss von Kindern und Jugendlichen in die Studie erfolgte in 2 Stufen. Nachdem etwa 80 Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren über 28 Wochen behandelt worden waren, folgte eine Interimsanalyse. Auf deren Basis durften anschließend auch Kinder von 6 bis < 12 Jahren an der Studie teilnehmen. Insgesamt wurden 162 Kinder und Jugendliche eingeschlossen und stratifiziert nach Alter (< 12 Jahre / ≥ 12 Jahre) und Körpergewicht (< 25 kg / ≥ 25 kg bis < 50 kg / ≥ 50 kg) randomisiert den Behandlung Armen zugewiesen.

Die Studie CAIN457A2310 hatte zu Beginn 4 Behandlungsarme, denen die Kinder und Jugendlichen im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert zugewiesen wurden. Die Behandlung in den beiden Secukinumab-Armen (vom pU als primäre Secukinumab-Arme bezeichnet, da sie von Studienbeginn an Secukinumab erhielten) und dem Placeboarm erfolgte doppelblind. Die Behandlung mit Etanercept war nur für die Erheberin oder den Erheber der objektiven Endpunkte verblindet, die Patientinnen und Patienten sowie die behandelnden Ärzte kannten die Art der Behandlung.

Nach einer Induktionsphase von 12 Wochen wurden die Kinder und Jugendlichen im Placeboarm, die kein Ansprechen gemäß PASI 75 erreicht hatten, randomisiert auf Secukinumab umgestellt, entweder in niedriger Dosis oder in hoher Dosis (vom pU als sekundäre Secukinumab-Arme bezeichnet, da sie erst ab Woche 12 Secukinumab erhielten). Die Kinder und Jugendlichen, die ein Ansprechen gemäß PASI 75 erreicht hatten, beendeten die Behandlung und gingen direkt in die Nachbeobachtungsphase über. Das Studiendesign ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

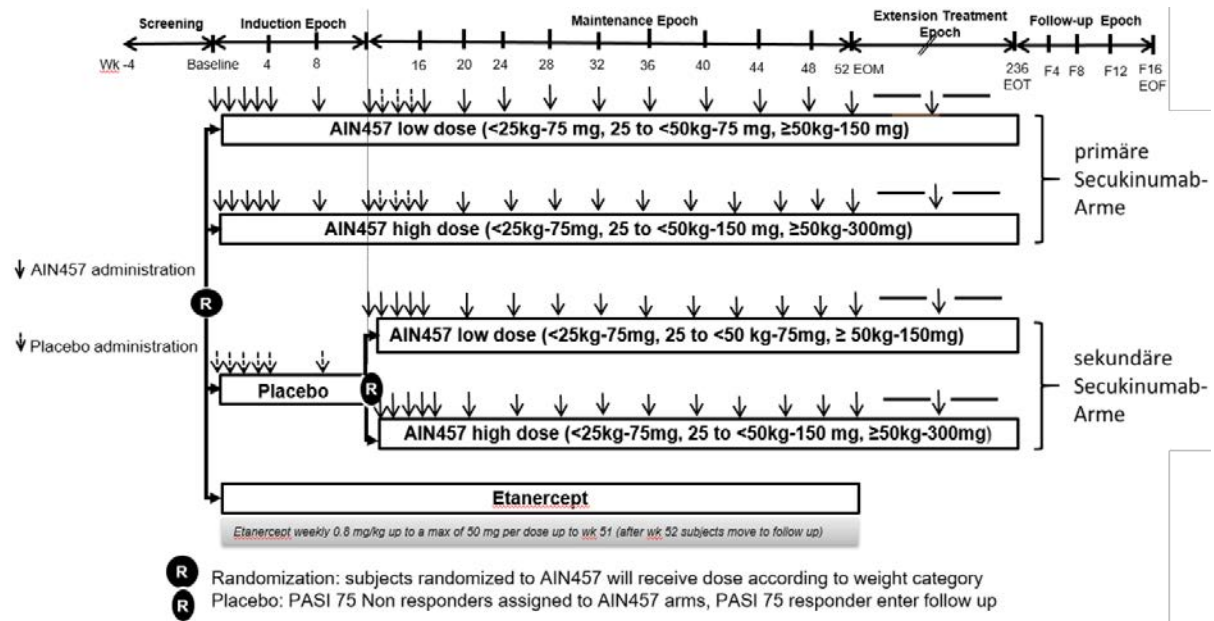


Abbildung 1: Design der Studie CAIN457A2310 (modifiziert in Anlehnung an Darstellung im EPAR und Modul 4 E des Dossiers)

Die Behandlung in der Studie sollte in allen Studienarmen über 52 Wochen erfolgen (Induktionsphase bis Woche 12, Erhaltungsphase bis Woche 52). Für die primären und sekundären Secukinumab-Arme sollte die Behandlung im Rahmen einer Extensionphase bis Woche 236 fortgeführt werden. Die Nachbeobachtungsphase nach Ende der Behandlung sollte für alle Studienarme 16 Wochen betragen.

Die Behandlung mit Secukinumab erfolgte nicht vollständig entsprechend der Fachinformation [5]. Secukinumab wurde als niedrige und als hohe Dosis gegeben, wobei nur die Dosierungen in den Secukinumab-Armen mit niedriger Dosis weitgehend den zugelassenen Dosierungen entsprachen. Bei Patientinnen und Patienten, die nach 16 Behandlungswochen mit Secukinumab nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll gemäß Fachinformation ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Aus Modul 4 E des Dossiers geht nicht hervor, inwiefern in der Studie ein Therapieabbruch bei Nichtansprechen in Betracht gezogen werden sollte. Da ein Abbrechen gemäß Zulassung aber nicht zwingend ist und zu Woche 16 mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten in den primären Secukinumab-Armen ein Ansprechen gemäß PASI 75 gezeigt haben, ergeben sich hieraus keine weiteren Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Unsicherheiten, die sich aus der Gabe von Secukinumab als niedrige bzw. hohe Dosis sowie aus einem Dosierfehler in Woche 13 bis 15 in den primären Secukinumab-Armen ergeben, werden weiter unten erläutert.

Die Fachinformation von Etanercept [4] sieht vor, dass bei Patientinnen und Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, die Behandlung abgebrochen werden sollte. Kinder und Jugendliche können bei einem Ansprechen auf die Therapie für maximal 24 Wochen mit Etanercept behandelt werden. Die Behandlung mit Etanercept entspricht im Hinblick auf das

Vorgehen bei Nichtansprechen zu Woche 12 sowie die Dauer der Behandlung über 24 Wochen hinaus nicht den Vorgaben gemäß Fachinformation, wie weiter unten beschrieben wird.

Als Begleitbehandlung während der Studie erlaubt waren Emollientia ohne pharmakologisch wirksame Bestandteile und nicht medikamentöse Interventionen. Ab Studienwoche 12 waren topische Kortikosteroide erlaubt, wenn sie für andere Indikationen als die Psoriasis auf von der Psoriasis nicht betroffenen Körperarealen angewandt wurden. Nicht als Begleitbehandlung erlaubt waren gegen die Plaque-Psoriasis gerichtete systemische Therapien, Fototherapie und topische Anwendungen mit pharmakologisch aktiven Substanzen.

Ko-primäre Endpunkte der Studie waren die PASI-75-Response, d. h. eine Verbesserung des Psoriasis-Scores um mindestens 75 % gegenüber dem Ausgangsbefund, und IGA mod 2011 0/1-Response, jeweils zu Woche 12. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Remission (PASI 100), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Die primäre Analyse der Studie war zu Woche 12 geplant und umfasste den Vergleich der Secukinumab-Arme mit Placebo hinsichtlich der genannten ko-primären Endpunkte. Weitere Auswertungen erfolgten zu Woche 24 und zu Woche 52. Die Auswertung zu Woche 52 wird vom pU im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung herangezogen. Auswertungen zu Woche 24 legt der pU in Modul 4 E seines Dossiers nicht vor.

Studienpopulation bildet nur in Teilen die zugelassenen Anwendungsgebiete von Secukinumab und Etanercept ab

Im Vergleich zu Secukinumab ist das Anwendungsgebiet von Etanercept enger gefasst. Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Fototherapie angesprochen oder sie nicht vertragen haben. Secukinumab dagegen ist zugelassen für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Damit hat Secukinumab sowohl bei der Krankheitsschwere als auch der Therapielinie eine breitere Zulassung als Etanercept.

In die Studie CAIN457A2310 wurden nur Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Damit liegen für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Erkrankung aus der Studie CAIN457A2310 keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Da Etanercept zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer Plaque-Psoriasis nicht zugelassen ist, wäre für diese Population der Vergleich gegenüber einer für diese Population zugelassenen Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich.

In die Studie CAIN457A2310 wurden den Einschlusskriterien entsprechend auch Kinder und Jugendliche eingeschlossen, für die Etanercept bezogen auf die Vorbehandlung nicht zugelassen ist, z. B. solche, deren Plaque-Psoriasis zwar mit topischer Behandlung nur

unzureichend kontrolliert ist, die aber noch keine systemische Therapie oder Fototherapie erhalten haben. Neben einer Auswertung der Gesamtpopulation der Studie legt der pU daher auch Auswertungen der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, für die Etanercept eine geeignete Therapie gemäß Zulassung darstellt (siehe Abschnitt zu vorgelegten Auswertungen).

Vom pU vorgelegte Auswertungen zu Teilpopulationen

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens die gesamte Population der Studie CAIN457A2310 heran (vom pU als „Hauptanalyse“ bezeichnet). Zusätzlich legt er weitere Auswertungen vor, bei denen die Patientenpopulation jeweils anders zugeschnitten ist. Diese bezeichnet er als Sensitivitätsanalysen A, B und C. Die Auswertungen des pU basieren auf den im Folgenden genannten Populationen und der Gegenüberstellung der genannten Studienarme. Dabei wird jeweils die niedrige (weitgehend zulassungskonforme) bzw. die hohe Secukinumab-Dosierung mit Etanercept verglichen:

- Hauptanalyse: Gesamtpopulation (primäre Secukinumab-Arme vs. Etanercept-Arm)
- Sensitivitätsanalyse A: Gesamtpopulation (Zusammenfassung primärer und sekundärer Secukinumab-Arme vs. Etanercept-Arm)
- Sensitivitätsanalyse B: Population, für die Etanercept aufgrund der Vorbehandlung zugelassen ist (Zusammenfassung primärer und sekundärer Secukinumab-Arme vs. Etanercept-Arm)
- Sensitivitätsanalyse C: Population, für die Etanercept aufgrund der Vorbehandlung zugelassen ist (primäre Secukinumab-Arme vs. Etanercept-Arm), nur für Endpunkte zu Nebenwirkungen

Der pU fasst in seinem Dossier bei 2 Auswertungen (Sensitivitätsanalysen A und B des pU) jeweils für die hohe und die niedrige Secukinumab-Dosis die Daten aus dem primären und sekundären Behandlungsarm zusammen (vom pU als „Datenpooling“ bezeichnet). Werden nur Patientinnen und Patienten in die Analyse einbezogen, für die Etanercept gemäß Zulassung infrage kommt, führt dies zu einer geringeren statistischen Power, die der pU durch das Datenpooling auszugleichen versucht. Wie oben beschrieben, wurden in den sekundären Secukinumab-Armen nach anfänglicher Behandlung mit Placebo nach Woche 12 nur die Kinder und Jugendlichen auf Secukinumab umgestellt, die kein Ansprechen gemäß PASI 75 zeigten. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm setzte dabei die Behandlung mit Secukinumab fort. Die Zusammenfassung der primären und sekundären Secukinumab-Arme stellt aber insofern eine Unsicherheit dar, als die Kinder und Jugendlichen in den sekundären Secukinumab-Armen 12 Wochen kürzer mit Secukinumab behandelt wurden und die Daten aus der Behandlung mit Placebo ebenfalls in die Auswertungen mit eingingen. Dies hat potenziell Einfluss auf die Ergebnisse aller Endpunkte sowohl auf der Nutzen- als auch der Schadenseite.

In der vorliegenden Situation bilden ausschließlich die Teilpopulationen der Sensitivitätsanalysen B und C des pU jeweils eine für beide Wirkstoffe zugelassene Population ab. Dabei sind in der Sensitivitätsanalyse B jedoch wie beschrieben Patientinnen und Patienten aus dem sekundären Secukinumab-Arm eingeschlossen, die zunächst für 12 Wochen mit Placebo behandelt wurden, bevor ihre aktive Therapie mit Secukinumab begonnen hat. Für die besser geeignete Sensitivitätsanalyse C legt der pU hingegen nicht für alle Endpunkte, sondern ausschließlich für die Endpunkte zu Nebenwirkungen Auswertungen vor.

Etanercept-Behandlung nicht gemäß Vorgaben der Fachinformation

Im Etanercept-Arm erhielten die Kinder und Jugendlichen abhängig von ihrem Körpergewicht wöchentlich 0,8 mg Etanercept pro kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) als subkutane Injektion für eine Dauer von 52 Wochen. Gemäß Fachinformation von Etanercept [4] werden Kinder und Jugendliche für maximal 24 Wochen mit Etanercept behandelt. Eine erneute Behandlung ist möglich. Bei Patientinnen und Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sieht die Fachinformation vor, dass die Behandlung abgebrochen werden sollte.

Der pU adressiert in seinem Dossier nicht, ob ein Abbruch der Therapie bei fehlendem Ansprechen nach 12 Wochen CAIN457A2310 vorgesehen war. Um abzuschätzen, wie viele Kinder und Jugendliche trotz fehlenden Ansprechens weiter mit Etanercept behandelt wurden, kann das Ansprechen gemäß PASI 75 herangezogen werden. Dieses Kriterium wird in der Studie auch zur Operationalisierung des Ansprechens zu Woche 12 verwendet, nach dem im Placeboarm entweder auf eine Behandlung mit Secukinumab umgestellt wird oder die Behandlung beendet werden muss. Aus den im europäischen Zulassungsbericht (EPAR) [6] dargestellten Analysen zur Gesamtpopulation der Studie zu Woche 12 geht hervor, dass zu diesem Zeitpunkt 33,1 % der Kinder und Jugendlichen im Etanercept-Arm kein Ansprechen gemäß PASI 75 erreicht hatten, zu Woche 16 waren dies 29,0 % und zu Woche 24 34,4 %. Gleichzeitig haben gemäß Modul 4 E des Dossiers 40 von 41 Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Etanercept nach Abschluss der Induktionsphase nach 12 Wochen fortgesetzt. Daraus lässt sich schließen, dass eine Prüfung des Ansprechens mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen zu Woche 12 nicht vorgesehen war. Vielmehr wurden diese Kinder und Jugendlichen über die Woche 12 hinaus weiter mit Etanercept behandelt, anstatt auf eine andere, möglicherweise wirksamere Therapie zu wechseln. Damit sind bereits allein aus diesem Grund die vorliegenden Daten der Studie CAIN457A2310 nicht geeignet, um die vorliegende Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten.

Mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen wurde nicht nur bei Nichtansprechen zu Woche 12 die zugelassene Behandlungsdauer von Etanercept überschritten. Gemäß Zulassung soll die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Etanercept insgesamt nach 24 Wochen beendet werden. Eine Fortführung über weitere 28 Wochen führt nicht nur dazu, dass Patientinnen und Patienten, die kein Ansprechen haben, weiterhin eine unwirksame Therapie erhalten haben. Vielmehr wurden auch Patientinnen und Patienten, die gut auf Etanercept angesprochen haben, weiterbehandelt und damit dem Risiko von unerwünschten Ereignissen

(UEs) ausgesetzt. Beispielsweise hatten bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie nach Angaben im EPAR 22,6 % der Kinder und Jugendlichen im Etanercept-Arm zum Zeitpunkt Woche 24 eine Remission erreicht (PASI 100), wurden aber mit unveränderter Dosis über weitere 28 Wochen behandelt. Insgesamt wurden alle Patientinnen und Patienten nach diesem Zeitpunkt außerhalb der Zulassung von Etanercept weiterbehandelt.

Unabhängig davon, dass die Daten der Studie bereits wegen der Fortführung einer Therapie mit Etanercept trotz fehlenden Ansprechens nach Woche 12 nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind, sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu Woche 52 auch aus diesem Grund allein nicht relevant. Vielmehr wären zusätzliche Auswertungen aller Endpunkte insbesondere für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Etanercept bezogen auf die Vorbehandlung zugelassen ist, zu Woche 24 notwendig.

Weitere Unsicherheiten der Studie CAIN457A2310

Behandlung mit Secukinumab

Secukinumab in niedriger oder hoher Dosis

Die Kinder und Jugendlichen in den primären und sekundären Secukinumab-Armen erhielten abhängig von ihrem Körpergewicht Secukinumab als niedrige oder hohe Dosis (siehe Tabelle 6). Die Dosierung im Behandlungsarm mit niedriger Dosis entspricht dabei weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [5], nur die optionale Erhöhung der Dosis bei einem Körpergewicht von ≥ 50 kg auf 300 mg war nicht vorgesehen. Im primären und sekundären Secukinumab-Arm mit hoher Dosis dagegen erhielten die Kinder und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von ≥ 25 bis < 50 kg 150 mg und damit das Doppelte der zugelassenen Dosierung, diejenigen mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg erhielten 300 mg. Gemäß Fachinformation von Secukinumab [5] besteht für die Kinder und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg lediglich die Option, die Dosis auf 300 mg zu erhöhen, da manche Patientinnen und Patienten einen zusätzlichen Nutzen aus der höheren Dosis ziehen können. Für wie viele Kinder und Jugendliche diese hohe Dosis tatsächlich indiziert war, bleibt unklar. Umgekehrt bestand für die Kinder und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg in den Secukinumab-Armen mit niedriger Dosis keine Möglichkeit die Dosis auf 300 mg zu erhöhen. Es ist nicht auszuschließen, dass eine unbestimmte Zahl von Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg einen zusätzlichen Nutzen aus der Behandlung mit der 300-mg-Dosis gezogen hätte.

Zusammenfassend entspricht die Behandlung in den Secukinumab-Armen mit hoher Dosis damit nur für die Kinder und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von < 25 kg vollständig der Zulassung, wobei dieses Stratum weniger als 10 % der Patientenpopulation in diesen Armen ausmacht. Die Ergebnisse des primären und sekundären Secukinumab-Arms mit jeweils hoher Dosis sind daher mit Unsicherheit behaftet, da eine höhere Dosis sich potenziell auf die Ergebnisse aller Endpunkte auswirken kann. Der pU stellt in seinem Dossier die Ergebnisse für den Vergleich mit der niedrigen Secukinumab-Dosis und für den mit der hohen Dosis zwar getrennt dar, zieht aber beide Vergleiche gemeinsam zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Dosierfehler zu Woche 13, 14 und 15 in den primären Secukinumab-Armen

Nach der 12-wöchigen Induktionsphase wurden die Kinder und Jugendlichen im Placeboarm, die kein Ansprechen gemäß PASI 75 erreicht hatten, randomisiert auf Secukinumab umgestellt, entweder in niedriger Dosis oder in hoher Dosis (sekundäre Secukinumab-Arme). Dazu wurde analog zur Induktionsphase Secukinumab zunächst 1-mal wöchentlich und nach Woche 16 alle 4 Wochen gegeben. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, sollten die Kinder und Jugendlichen in den beiden primären Secukinumab-Armen in Woche 13, 14 und 15 stattdessen Placebo erhalten. Ein Programmierfehler im Interactive Response Technology(IRT)-System führte nach Angaben des pU dazu, dass 40 % bzw. 50 % der Patientinnen und Patienten in den primären Secukinumab-Armen zu Woche 13, 14 und 15 statt Placebo zusätzliche Dosen Secukinumab erhalten haben. Im Secukinumab-Arm mit niedriger Dosis waren 16 von insgesamt 40 Patientinnen und Patienten, ausschließlich in der Gruppe mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg, betroffen. In dieser Gruppe wurden 3 zusätzliche Dosen von 300 mg Secukinumab gegeben, die damit bei diesen Kindern und Jugendlichen doppelt so hoch lagen wie die 150-mg-Dosis, die Kinder und Jugendliche mit diesem Körpergewicht alle 4 Wochen erhalten sollten. Im Secukinumab-Arm mit hoher Dosis waren 20 von insgesamt 40 Patientinnen und Patienten betroffen. Davon erhielten in der Gruppe mit einem Körpergewicht von ≥ 25 bis < 50 kg 5 Patientinnen und Patienten 3 zusätzliche Gaben mit 150 mg Secukinumab, in der Gruppe mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg erhielten 15 Patientinnen und Patienten 3 zusätzliche Gaben mit 300 mg Secukinumab. Der Dosierfehler trat nach Angaben im EPAR auf, bevor Kinder im Alter von < 12 Jahren in die Studie eingeschlossen wurden.

Inkonsistente Angaben zu Protokollverletzungen

Neben dem oben beschriebenen Dosierfehler in den primären Secukinumab-Armen traten in der Studie CAIN457A2310 weitere Protokollverletzungen, darunter auch weitere Abweichungen von der Behandlung, auf. Die Angaben dazu aus Modul 4 E des Dossiers für die Gesamtpopulation der Studie sind dabei diskrepant zu den Angaben im EPAR. Beispielsweise unterscheiden sich die Angaben zu Abweichungen von der Behandlung: im EPAR werden bei 30 % der Patientinnen und Patienten des Secukinumab-Arms mit niedriger Dosis, 25 % des Secukinumab-Arms mit hoher Dosis und 44 % des Etanercept-Arms Abweichungen von der Behandlung (ausschließlich der Behandlungsabweichungen aufgrund des oben beschriebenen Dosierfehlers) genannt. Im Modul 4 E gibt der pU getrennt für die Induktionsphase und die Erhaltungsphase deutlich niedrigere Zahlen an. Selbst bei Addition der angegebenen Werte der Induktions- und Erhaltungsphase für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Protokollabweichung (als grobe Annäherung der Werte für beide Phasen) lassen sich diese Diskrepanzen für die Secukinumab-Arme nicht auflösen. Dabei ist unklar, ob hierbei der Dosierfehler berücksichtigt wurde oder nicht. Ähnlich verhält es sich bei der Gesamtrate zu den Protokollverletzungen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in der vorliegenden Situation ausschließlich die Teilpopulationen der Sensitivitätsanalysen B und C des pU jeweils eine für beide Wirkstoffe zugelassene Population abbilden, wobei in die Sensitivitätsanalyse B mit dem sekundären Secukinumab-Arm auch Patientinnen und Patienten eingehen, die zunächst für 12 Wochen Placebo erhalten haben. Die vorliegenden Daten zu Studie CAIN457A2310 zu Woche 52 sind aber insgesamt nicht relevant, da die Behandlung mit Etanercept im Vergleichsarm trotz fehlenden Ansprechens gemäß PASI 75 von über 30 % der Patientinnen und Patienten zu Woche 12 bis Woche 52 fortgeführt wurde. Damit sind bereits allein aus diesem Grund die vorliegenden Daten der Studie CAIN457A2310 nicht geeignet, um die vorliegende Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten. Zudem soll gemäß Zulassung, die Behandlung mit Etanercept bei Kindern und Jugendlichen nach 24 Wochen beendet werden. Auswertungen zu Woche 52 sind daher auch aus diesem Grund allein nicht relevant. Ungeachtet der beschriebenen Probleme zu Woche 12 wären hierfür Auswertungen aller Endpunkte insbesondere für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Etanercept bezogen auf die Vorbehandlung zugelassen ist (Sensitivitätsanalyse C), gegebenenfalls in der Gesamtschau mit weiteren Populationszuschnitten, zu Woche 24 erforderlich.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegen keine relevanten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Es liegen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, vor. Ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu Woche 52 der Studie CAIN457A2310 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 E (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Plaque-Psoriasis nachvollziehbar und plausibel dar.

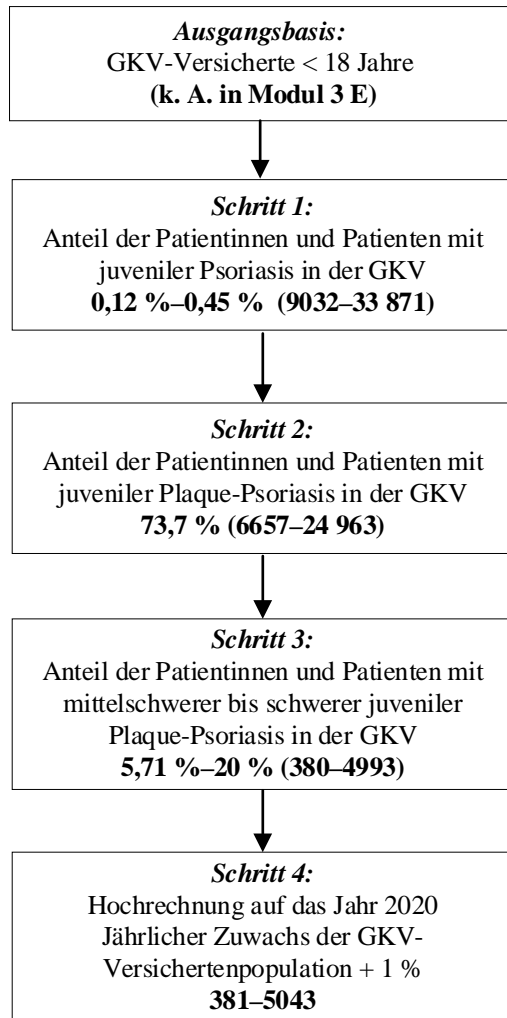
Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformationen [7,8]. Gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet ist Secukinumab indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für die Zielpopulation ein hoher Bedarf an zugelassenen Arzneimitteln, u. a. bedingt durch den chronischen Verlauf. Er beschreibt die physischen und psychischen Beeinträchtigungen von betroffenen Kindern und Jugendlichen sowie die damit einhergehenden Einschränkungen der Lebensqualität.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 2 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Abbildung 2: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Schritt 1) Anteil der Patientinnen und Patienten mit juveniler Psoriasis

Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit juveniler Psoriasis mit einer Spanne von 0,12 % bis 0,45 % in der GKV zieht der pU mehrere Publikationen heran.

Die Untergrenze entnimmt der pU einem Abstract von Biermann und Melzer aus dem Jahr 2019 [9]. Darin wird über eine Auswertung berichtet, die auf Daten von ca. 4,34 Millionen gesetzlich versicherten Kindern und Jugendlichen beruht. Mittels der Diagnosen der Codes L40.x „Psoriasis“ und L40.0 „Psoriasis vulgaris“ gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) wurden die betroffenen Kinder und Jugendlichen identifiziert. Die Angaben wurden anschließend auf die gesamte GKV-Population extrapoliert. Der pU entnimmt dem Abstract einen Anteil von 0,12 % an Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis in der GKV.

Die Obergrenze des Anteils an Patientinnen und Patienten mit juveniler Psoriasis entnimmt der pU 3 Publikationen [10–12], in denen auf Grundlage der gleichen Datenbasis eine

Erkrankungshäufigkeit von 0,45 % berichtet wird. Dieser Anteil basiert auf den Daten einer deutschen gesetzlichen Krankenkasse im Analysejahr 2009. In den Analysen wurden ca. 293 000 Kinder und Jugendliche ausgewertet. Der berichtete Anteil bezieht sich auf alle Formen der Psoriasis (ICD-10-Code L40).

Der pU gibt an, dass er aus der Spanne von 0,12 % bis 0,45 % 9032 bis 33 871 Patientinnen und Patienten mit juveniler Psoriasis berechnet, ohne im Dossier Modul 3 E die genaue Anzahl an GKV-Versicherten < 18 Jahre zu nennen, die er für seine Berechnungen heranzieht. Er gibt jedoch an, dass er hierzu die Risikogruppeneinteilung des Bundesamts für Soziale Sicherung nutzt. Diese Datenquelle beinhaltet nach seiner Angabe Daten nach Altersgruppen und bietet somit die Möglichkeit, die GKV-Population der Kinder und Jugendlichen von 6 bis < 18 Jahren zu bestimmen.

Schritt 2) Anteil der Patientinnen und Patienten mit juveniler Plaque-Psoriasis

In Schritt 2 schränkt der pU den Anteil der Betroffenen mit Psoriasis auf die Form der Plaque-Psoriasis ein. Dazu zieht er einen Anteil von 73,7 % aus einer Publikation von Tollefson et al. 2010 [13] heran. Dieser Wert basiert auf ausgewerteten Krankenakten aus Minnesota im Zeitraum 1970 bis 1999. 357 Kinder und Jugendliche < 18 Jahren waren an Psoriasis erkrankt, bei 263 wurde die Form Plaque-Psoriasis dokumentiert. Den Anteilswert in Höhe von 73,7 % multipliziert der pU mit den in Schritt 1 gewonnen Anteilen und weist so 6657 bis 24 963 Patientinnen und Patienten mit juveniler Plaque-Psoriasis aus.

Schritt 3) Anteil der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer juveniler Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Den unteren Wert der Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer juveniler Plaque-Psoriasis bestimmt der pU mithilfe einer GKV-Routinedatenanalyse [14,15]. Diese wurde auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) erstellt. Nach Angabe des pU enthält die Datenbank anonymisierte Routinedaten von ca. 8 Millionen Versicherten verschiedener deutscher Krankenkassen – vorwiegend Betriebs- und Innungskrankenkassen. Die Analyse beruht auf einer Stichprobe von gesetzlich Versicherten, die nach Angabe des pU hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung repräsentativ für die deutsche Bevölkerung ist. Von den 3 696 471 Patientinnen und Patienten in der Stichprobe konnten im Analysejahr (2017) 408 591 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren identifiziert werden. Kinder und Jugendliche, die mindestens 1 stationäre Hauptdiagnose und / oder 2 gesicherte ambulante Diagnosen des ICD-10-Codes L40.-Psoriasis in den 4 Quartalen des Analysejahrs aufwiesen (stationäre Nebendiagnosen wurden wie eine gesicherte ambulante Diagnose gewertet), wurden nach Angabe des pU zur Ermittlung der Prävalenz von Psoriasis in der angegebenen Altersgruppe ausgewertet. Diese Kriterien trafen auf 929 Kinder und Jugendliche zu, was einem Anteil von 0,23 % entspricht. Die weitere Einschränkung auf den Schweregrad mittelschwer bis schwer wurde nach Angabe des pU auf Grundlage der Verordnungen von Wirkstoffen für mittelschwere bis schwere chronische Psoriasis vorgenommen. Solche Verordnungen trafen auf einen Anteil von 5,71 % zu [14,15].

Aus der Literatur zieht der pU einen Anteilswert von 20 % [16,17] für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis als oberen Wert der Spanne heran. Bei den zugrunde liegenden Publikationen handelt es sich zum einen um einen Posterabstract von Bachmann et al. aus dem Jahr 2014 [16]. Ein Team der Charité Berlin beschreibt darin die Charakteristika von 73 Patientinnen und Patienten mit Psoriasis im Alter zwischen 1 und 17 Jahren, die zwischen Februar 2012 und April 2013 untersucht wurden. Gemäß des Abstracts weisen ca. 20 % der Kinder und Jugendlichen einen Schweregrad auf, der eine systemische Behandlung erfordert. Dieser Anteilswert steht nach Ansicht des pU im Einklang mit einer Publikation von Eichenfield et al. (2018), in der berichtet wird, dass 80 % der Patientinnen und Patienten mit Psoriasis einen leichten bis mittleren Schweregrad aufweisen. Die Autoren weisen jedoch auch darauf hin, dass spezifische Daten zum Schweregrad bei Kindern fehlen [17].

Der pU weist für Schritt 3) 380 bis 4993 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer juveniler Plaque-Psoriasis in der GKV aus.

Schritt 4) Hochrechnung auf das Jahr 2020

Auf Basis des Bevölkerungswachstums geht der pU von einer Zunahme der GKV-Population von jährlich 1 % aus. Für das Jahr 2020 weist der pU daher 381 bis 5043 Kinder und Jugendliche von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 E des Dossiers sowie öffentlich zugängliche Quellen dar.

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch weitestgehend nachvollziehbar.

In der Gesamtschau liegt die Untergrenze trotz Unsicherheit in einigen Schritten in einer plausiblen Größenordnung. Die vom pU angegebene Obergrenze stellt vermutlich eine Überschätzung dar.

Im Folgenden werden die wesentlichen Gründe für diese Bewertung erläutert:

Zu Schritt 1

Der Anteil 0,12 % [9], den der pU zur Bestimmung der Untergrenze heranzieht, beruht auf einem Abstract, in dem keine Angaben zum Alter der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen verfügbar sind.

Die Hochrechnung auf die GKV-Versicherten < 18 Jahre lässt sich nicht vollumfänglich reproduzieren, genaue Angaben zur Ausgangsbasis lassen sich dem Modul 3 E nicht entnehmen.

Zu Schritt 3

Der Anteilswert in Höhe von 20 %, der vom pU zur Ermittlung der Obergrenze für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis herangezogen wird, ist im Abgleich mit dem Anteilswert in Höhe von 5,71 % aus den Routinedaten, der vom pU für die Untergrenze herangezogen wird, sowie im Abgleich mit den Angaben im Dossier zu Ixekizumab [18] im vergleichbaren Indikationsgebiet vermutlich überschätzt.

Der Wert in Höhe von 20 % beruht auf der Auswertung von lediglich 73 Kindern und Jugendlichen mit jeglichen Formen der Psoriasis, die alle in derselben Klinik behandelt wurden [16] bzw. auf allgemeinen Angaben zum Schweregrad der Psoriasis ohne spezifische Daten für Kinder und Jugendliche [17].

Gleichzeitig ist in Bezug auf die Untergrenze in Höhe von 5,71 % unklar, ob zum Zeitpunkt der Routinedatenauswertung tatsächlich alle Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis gemäß der Empfehlung der S2k-Leitlinie der AWMF [19] eine systemische Therapie erhalten haben.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen Veränderungen hinsichtlich der Prävalenz der Erkrankung in Deutschland. Zu dieser Einschätzung kommt der pU nach einer Analyse der Routinedaten für die Jahre 2014 bis 2016 analog zu seiner Analyse für das Jahr 2017. Nach seinen Angaben zeigen sich für die Inzidenz und die Prävalenz Schwankungen ohne ableitbaren Trend einer konstanten Zu- oder Abnahme. Er berechnet lediglich einen geringfügigen Anstieg der Patientenzahl in den Jahren 2020 bis 2025 auf Grundlage der Bevölkerungsvorausberechnung [20].

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 8 in Verbindung mit Tabelle 9.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 E (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Adalimumab oder
- Etanercept oder
- Ustekinumab.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die Plaque-Psoriasis eine chronische Erkrankung darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dieses Vorgehen ist – mit Ausnahme von Etanercept – auf Basis der entsprechenden Fachinformationen nachvollziehbar, da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [4,7,8,21-23] und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Secukinumab wird laut Fachinformation monatlich verabreicht, der pU setzt 12 Behandlungstage pro Jahr an, dies ist plausibel [7,8].

Für Etanercept sieht die Fachinformation bei Kindern und Jugendlichen eine wöchentliche Behandlung bis zu 24 Wochen vor, verbunden mit dem Hinweis, dass eine erneute Behandlung indiziert sein kann [4]. Der pU geht abweichend von einer kontinuierlichen wöchentlichen Behandlung mit 52,14 Behandlungstagen pro Jahr aus.

Für Adalimumab ist laut Fachinformation eine Behandlung alle 2 Wochen vorgesehen [21,22]. Der pU rechnet mit 26,07 Behandlungstagen pro Jahr.

Ustekinumab wird laut Fachinformation [23] alle 12 Wochen verabreicht, der pU setzt 4,35 Behandlungstage pro Jahr an.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Secukinumab sowie für Adalimumab sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [7,8,21,22].

Der Jahresverbrauch für Etanercept ist aufgrund der Annahme einer kontinuierlichen wöchentlichen Behandlung mit 52,14 Behandlungstagen pro Jahr überschätzt [4]. Der Verbrauch pro Gabe ist plausibel.

Die Untergrenze des Verbrauchs von Etanercept und Ustekinumab richtet sich nach dem Körpergewicht [4,23]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht für 6-Jährige von 23,6 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [24] zugrunde. Dies ist plausibel.

Für die Obergrenze des Verbrauchs von Ustekinumab zieht der pU die empfohlene Höchstdosis von 90 mg für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von > 100 kg heran [23]. Das durchschnittlichen Körpergewicht für 17-Jährige liegt gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten [24] jedoch bei 67 kg. Laut Fachinformation liegt die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 60 kg bis 100 kg bei 45 mg Ustekinumab [23]. Die

vom pU angesetzte Obergrenze des Verbrauchs ist daher überschätzt. Es ergeben sich hieraus jedoch keine Änderungen bei den Jahrestherapiekosten für Ustekinumab.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [25]).

Die Angaben des pU zu den Kosten von Secukinumab, Adalimumab und Ustekinumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2020 wieder. Die angegebenen Arzneimittelkosten für Secukinumab basieren jedoch auf den Kosten für die Darreichungsform Pen und Fertigspritze, welche nach Angabe der Fachinformation nicht für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von < 50 kg geeignet sind [7,8]. Für diese Patientengruppe soll auf die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung zurückgegriffen werden, die seit 01.09.2020 in der Wirkstärke 150 mg verfügbar ist [5]. Diese Darreichungsform führt für die Untergrenze mit einer Dosierung von 75 mg zu höheren Arzneimittelkosten. Der pU gibt im Dossier zudem an, dass das Inverkehrbringen einer Wirkstärke von 75 mg Secukinumab geplant ist, wodurch der Verwurf zukünftig entfallen könnte.

Für den Festbetrag von Etanercept berücksichtigt der pU keinen Herstellerrabatt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass für Secukinumab keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen. Dies ist für die Darreichungsformen Fertigspritze und Pen plausibel [7,8].

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen die Angaben weitgehend den Fachinformationen [4,21-23].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 10 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Secukinumab basierend auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 % Jahrestherapiekosten in Höhe von 10 082,60 bis 20 165,20 € pro Patientin bzw. Patient. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind für die zum 01.07.2020 verfügbaren Darreichungsformen Fertigspritze und Pen plausibel, welche jedoch nach Angabe der Fachinformation für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von < 50 kg nicht geeignet sind [7,8]. Für diese Patientengruppe kann seit 01.09.2020 vorübergehend auf die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (150 mg) zurückgegriffen werden [5]. Diese Darreichungsform führt für die Untergrenze mit einer Dosierung von 75 mg zu höheren Arzneimittelkosten (siehe Abschnitt 3.2.3).

Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien enthalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Adalimumab und Ustekinumab sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Etanercept basieren auf einer kontinuierlichen wöchentlichen Behandlung. Darüber hinaus berücksichtigt der pU bei den Arzneimittelkosten keinen Herstellerrabatt. Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Etanercept sind daher überschätzt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass er den Versorgungsanteil in der Zielpopulation auf ca. 2000 Patientinnen und Patienten schätzt. Aufgrund der weiteren zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien zur Behandlung der Psoriasis im Kindes- und Jugendalter ist es nach seiner Aussage jedoch auch möglich, dass nur ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit Secukinumab behandelt wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Secukinumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Secukinumab	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	381–5043	Die Untergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Die vom pU angegebene Obergrenze stellt vermutlich eine Überschätzung dar.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Secukinumab	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	10 082,60– 20 165,20	0	0	10 082,60– 20 165,20	Die Arzneimittelkosten für Secukinumab basieren auf den Kosten für die zum 01.07.2020 verfügbaren Darreichungsformen Fertigspritze und Pen, welche jedoch nach Angabe der Fachinformation für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von < 50 kg nicht geeignet sind [7,8]. Für diese Patientengruppe kann seit 01.09.2020 vorrübergehend auf die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (150 mg) zurückgegriffen werden [5]. Diese Darreichungsform führt bei einer Dosierung von 75 mg für die Untergrenze zu höheren Arzneimittelkosten. Die Jahrestherapiekosten für Adalimumab und Ustekinumab sind plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Etanercept basieren auf einer kontinuierlichen wöchentlichen Behandlung. Darüber hinaus berücksichtigt der pU bei den Arzneimittelkosten keinen Herstellerrabatt. Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Etanercept sind daher überschätzt.
Adalimumab ^b		6104,89– 11 190,29	53,48	0	6158,37– 11 243,77	
Etanercept ^c		9082,66– 18 165,31	32,40	0	9115,06– 18 197,71	
Ustekinumab ^d		20 974,68	32,10	0	21 006,78	

a. Angabe des pU, die Arzneimittelkosten beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.

b. wird angewendet zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 4 Jahren, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Fototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind [21,22]

c. wird angewendet zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen [4]

d. ist indiziert für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder Fototherapien angesprochen oder sie nicht vertragen haben [23]

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung unterscheiden sich weder zwischen den Anwendungsgebieten noch gibt es abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.“

Novartis verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich aus den im RMP angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Aus den Anhängen IID und IV des EPAR ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung. Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation zu berücksichtigen:

- *Anwendung nur unter der Anleitung und Aufsicht eines erfahrenen Arztes.*
- *Lagerung im Kühlschrank bei 2-8°C originalverpackt und lichtgeschützt. Nicht einfrieren. Haltbarkeit: 18 Monate. Entsorgung entsprechend den nationalen Anforderungen.*
- *Die Anwendung erfolgt als Langzeittherapie.*
- *Fertigspritze oder Fertigpen sind zur subkutanen Einmalinjektion vorgesehen. Betroffene Hautpartien zur Applikation sind zu vermeiden. Selbstapplikation durch Patienten ist nach ausreichender Schulung und Feststellung der Eignung möglich.*
- *Nach Auslassen einer Dosis die nächste Dosis so bald wie möglich injizieren und den Zeitpunkt der weiteren Injektionen mit dem behandelnden Arzt besprechen.*
- *Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung erwogen werden.*
- *Gegenanzeigen*
 - o *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile von Cosentyx®*
 - o *Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose)*
- *Bei chronischer oder rezidivierender Infektion in der Vorgeschichte mit Vorsicht anwenden. Bei Zeichen oder Symptomen einer möglichen Infektion sollten die Patienten ärztlichen Rat einholen. Bei schwerwiegender Infektion Patienten engmaschig beobachten und die Behandlung bis zum Abklingen der Infektion unterbrechen.*
- *Bei Diagnose einer aktiven Tuberkulose nicht verabreichen. Bei latenter Tuberkulose ist vor Behandlungsbeginn eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.*

- *Secukinumab ist für Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung nicht empfohlen.*
- *Bei anaphylaktischen oder schwerwiegenden allergischen Reaktionen Behandlung sofort abbrechen und geeignete Therapie initiieren.*
- *Es liegen keine ausreichenden Informationen vor zur Anwendung bei*
 - o Latex-sensitiven Patienten.*
 - o Kindern unter 6 Jahren (Plaque-Psoriasis).*
 - o Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (andere Indikationen).*
 - o Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen. Es können daher keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.*
 - o Schwangeren Frauen. Anwendung bei Schwangeren daher vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und mindestens 20 Wochen nach der Behandlung zuverlässig verhüten.*
- *Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund potenzieller unerwünschter Reaktionen sind ein Einstellen des Stillens während und bis zu 20 Wochen nach der Behandlung oder ein Therapieabbruch unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiko zu erwägen.*
- *Bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre) ist keine generelle Dosisanpassung erforderlich.*
- *Im Falle einer Überdosierung engmaschige Überwachung und Einleitung einer geeigneten symptomatischen Therapie.*
- *Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln*
 - o Lebendimpfstoffe sollten nicht verabreicht werden.*
 - o Bei Behandlung mit Cytochrom-P450-Substraten mit engem therapeutischem Index, bei denen die Dosis individuell angepasst wird, sollte bei Initiierung einer Cosentyx®-Therapie ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.“*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Clinicaltrials.gov. NCT02471144 - Pediatric study in children and adolescents with severe plaque psoriasis (CAIN457A2310). Studienregistereintrag: clinicaltrials.gov [online]. 03.03.2020 [Zugriff: 05.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471144>.
3. E. U. Clinical Trials Register. 2014-005663-32 - Pediatric study in children and adolescents with severe plaque psoriasis (CAIN457A2310). Studienregistereintrag: EU Clinical Trials Register [online]. 14.12.2015 [Zugriff: 05.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005663-32.
4. Pfizer. Enbrel 25 mg: Fachinformation [online]. 09.2020 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Novartis Pharma. Cosentyx 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 09.2020 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. European Medicines Agency. Coxentyx: European public assessment report; variation EMEA/H/C/003729/II/0057 [online]. 25.06.2020 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cosentyx-h-c-3729-ii-0057-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
7. Novartis Pharma. Cosentyx 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 08.2020 [Zugriff: 06.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Novartis Pharma. Cosentyx 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 08.2020 [Zugriff: 06.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Biermann MH, Melzer N. 149 Prevalence and biological treatment of psoriasis in children and adolescents in Germany. J Invest Dermatol 2019; 139(9): S239.
10. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I et al. Epidemiology and comorbidity in children with psoriasis and atopic eczema. Dermatology 2015; 231(1): 35-40.
11. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Kämpfe S, Radtke MA, Gerdau-Heitmann C et al. Drug supply for children with psoriasis in Germany. J Dtsch Dermatol Ges 2013; 11(8): 751-755.
12. Jacobi A, Kis A, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Schaefer I et al. Regionale Unterschiede in der Versorgung der juvenilen Psoriasis in Deutschland. Aktuelle Derm 2015; 41(08/09): 333-339.

13. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(6): 979-987.
14. Wig, InGef, Novartis Pharma. Ergebnisse - Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen auf der Basis von GKV-Routinedaten. 2020.
15. Novartis Pharma. Kalkulationen zur Ermittlung der Zielpopulation pädiatrische Psoriasis. 2020.
16. Bachmann F, Unterweger C, Stieler K, Minden K, Blume-Peytavi U, Philipp S. Characterization of a paediatric psoriasis population. *Journal of the German Society of Dermatology Conference: 12th Congress of European Society for Pediatric Dermatology* 2014; 12(Suppl. 2): 36-37.
17. Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL, Sugarman J, Hebert AA, Friedlander SF et al. Pediatric psoriasis: evolving perspectives. *Pediatr Dermatol* 2018; 35(2): 170-181.
18. Lilly Deutschland. Ixekizumab (Taltz): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 23.07.2020 [Zugriff: 12.11.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/569/#dossier>.
19. Leitlinie Awmf S. k. Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. 2019.
20. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018). BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2) [online]. 20.08.2020 [Zugriff: 20.08.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Ergebnis&levelid=1597914007306&acceptscookies=false#abreadcrumb>.
21. Amgen. Amgevita 20 mg/40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Amgevita 40 mg Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 02.2020 [Zugriff: 06.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. Fresenius Kabi. Idacio 40 mg/0,8ml Injektionslösung für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: Fachinformation [online]. 12.2019 [Zugriff: 06.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Janssen. Stelara 45 mg/90 mg Injektionslösung Stelara 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 02.2020 [Zugriff: 06.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; Jahr 2017; alle Geschlechter [online]. 01.08.2018 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
25. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt, Enno	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Herr Marius Grosser, Deutscher Psoriasis Bund e. V. (DPB)	ja	nein	nein	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?