



IQWiG-Berichte – Nr. 1006

# **Secukinumab (Psoriasis-Arthritis) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse)**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A20-80  
Version: 1.0  
Stand: 27.11.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Secukinumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

28.08.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-80

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Dr. med. Jacqueline Detert

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin 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**

- Anne Hüning
- Reza Fathollah-Nejad
- Moritz Felsch
- Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Katrin Nink
- Regine Potthast
- Sonja Schiller

**Schlagwörter:** Secukinumab, Arthritis Psoriatica, Nutzenbewertung, NCT02745080

**Keywords:** Secukinumab, Arthritis – Psoriatic, Benefit Assessment, NCT02745080

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben</b> .....	<b>11</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.1.1 Eingeschlossene Studie.....	11
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	12
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	19
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	19
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial .....	23
2.3.2.3 Ergebnisse .....	25
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	35
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	37
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	37
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	39
<b>2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben</b> .....	<b>40</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	40
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	41
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	41
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>41</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>44</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>44</b>

3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	44
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	44
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	45
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>55</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	55
3.2.2	Verbrauch .....	56
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	56
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	57
3.2.6	Versorgungsanteile .....	58
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>59</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>59</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>59</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>61</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>62</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>65</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>67</b>
<b>Anhang A – weitere Ergebnisse zum HAQ-DI .....</b>		<b>76</b>
<b>Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>		<b>77</b>
<b>Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>		<b>80</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Secukinumab .....	4
Tabelle 3: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Secukinumab .....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab .....	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab .....	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab .....	14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab .....	17
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab .....	18
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab .....	21
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab .....	24
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab .....	27
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab .....	29
Tabelle 14: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab .....	36
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Secukinumab vs. Adalimumab .....	38
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab .....	40
Tabelle 17: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	42
Tabelle 18: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	60
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	61
Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr .....	62
Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität – weitere Ergebnisse zum Endpunkt HAQ-DI) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab .....	76
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab .....	78
Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab .....	79

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	46

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	American College of Rheumatology
bDMARD	biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
BSA	Body Surface Area
CASPAR	Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis
csDMARD	konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
DAS28	Disease Activity Score 28
DLQI	Dermatology Life Quality Index (dermatologischer Lebensqualitätsindex)
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDI	Leeds Dactylitis Index
LEI	Leeds Enthesitis Index
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MDA	Minimal Disease Activity (minimale Krankheitsaktivität)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
NSAR	nicht steroidales Antirheumatikum
PASDAS	Psoriatic Arthritis Disease Activity Score
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PatGA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
PsARC	Psoriasis Arthritis Response Criteria
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARD	zielgerichtetes systemisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VLDA	Very low Disease Activity

## **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 28.08.2020 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 14.12.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die Neubewertung bezieht sich auf die vollständige Zielpopulation im Anwendungsgebiet: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben.

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](http://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

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
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 B (Abschnitt 3.1) und Modul 4 B 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.08.2020 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 14.12.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die Neubewertung bezieht sich auf die vollständige Zielpopulation im Anwendungsgebiet: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben.

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, allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben.

Gemäß der Festlegung des G-BA zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Secukinumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben <sup>b, c</sup>	ein TNF-alpha-Antagonist ( <b>Adalimumab</b> oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
2	allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende bDMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben <sup>b</sup>	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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.  
 b. Gemäß G-BA umfasst die für die Fragestellungen 1 und 2 betrachtete Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene DMARD-Therapie nicht vertragen haben.  
 c. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; pU: pharmazeutischer Unternehmer;  
 TNF: Tumornekrosefaktor

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 zu Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben**

***Studienpool und Studiencharakteristika***

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT EXCEED.

Die Studie EXCEED ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Secukinumab (N = 426) mit Adalimumab (N = 427). In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, definiert gemäß der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR), eingeschlossen. Darüber hinaus sollten bei den Patientinnen und Patienten mindestens 3 druckschmerzhafte Gelenke bei Untersuchung von 78 Gelenken und mindestens 3 geschwollene Gelenke bei Untersuchung von 76 Gelenken vorliegen. Es wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer aktiven

Plaque-Psoriasis mit  $\geq 1$  psoriatischen Plaque von  $\geq 2$  cm Durchmesser, einer Nagelveränderung oder einer dokumentierten Vorgeschichte einer Plaque-Psoriasis eingeschlossen.

In der Studie wurde Secukinumab in einer Dosierung von 300 mg subkutan eingesetzt. Diese Dosierung ist nur für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen oder für Patientinnen und Patienten, die auf Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen. Somit erfolgte in der Studie EXCEED nur für die Patientinnen und Patienten, für die diese Voraussetzungen erfüllt waren, eine zulassungskonforme Secukinumab-Gabe. Die Gabe von Adalimumab entsprach der Zulassung.

Im Anschluss an die 52-wöchige Behandlung wurden die Patientinnen und Patienten für 16 Wochen hinsichtlich Nebenwirkungen nachbeobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Verbesserung der American-College-of-Rheumatology(ACR)-Kriterien um 20 % (ACR20). Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

#### *Berücksichtigte Teilpopulation*

Die in der Studie EXCEED eingesetzte Secukinumab-Dosierung von 300 mg subkutan ist nur für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder für Patientinnen und Patienten, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen zugelassen.

Der pU legt daher Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis vor; Patientinnen und Patienten, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen, waren in der Studie nicht eingeschlossen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Daten der Teilpopulation (N = 211) herangezogen.

#### *Verzerrungspotenzial*

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EXCEED als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Enthesitis erhoben mit dem Leeds Enthesitis Index (LEI), Daktylitis erhoben mit dem Leeds Dactylitis Index (LDI), Gesundheitszustand erhoben mit der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS), patientenberichtete globale Krankheitsaktivität erhoben mit der Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA) Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) VAS, Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke, Fatigue erhoben mittels Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue) und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels Short Form-36 Health Survey (SF-36) wird das endpunktspezifische

Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse der übrigen eingeschlossenen Endpunkte wird jeweils das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

## ***Ergebnisse***

### *Mortalität*

#### *Gesamtmortalität*

In der Studie EXCEED trat während des Studienzeitraums kein Todesfall auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Morbidität*

#### *Minimale Krankheitsaktivität (MDA), körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI]), Enthesitis (LEI), Daktylitis (LDI), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz (Schmerz VAS), patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA PASDAS VAS), Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Fatigue (FACIT-Fatigue)*

Für die Endpunkte MDA, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Enthesitis (LEI), Daktylitis (LDI), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz (Schmerz VAS), patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA PASDAS VAS), Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke und Fatigue (FACIT-Fatigue) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Hautsymptomatik (Psoriasis Area and Severity Index [PASI])*

Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI 100 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Für diesen Endpunkt zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt Hautsymptomatik für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse dieses Endpunkts ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

#### *SF-36*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den SF-36 werden der psychische Summenscore (MCS) und der körperliche Summenscore (PCS) getrennt betrachtet. Es zeigt sich für die mittleren Veränderungen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den DLQI zeigt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

##### SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich auf Basis aller Ereignisse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

##### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Ergebnisse zu Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben**

#### ***Ergebnisse***

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben, vorgelegt. Daraus ergibt sich kein 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**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

***Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben***

In der Gesamtschau der Daten ergibt sich ein positiver Effekt für Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Dieser liegt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis mit einem Alter < 65 Jahre und bei gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis für den Endpunkt Hautsymptomatik (PASI 100) vor.

Der Zusatznutzen von Secukinumab gründet sich in der vorliegenden Situation daher ausschließlich auf einen Vorteil bei der Hautsymptomatik. Für die Endpunkte, die die Arthritis-Symptomatik abbilden wie auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich hingegen keine Unterschiede zwischen Secukinumab und Adalimumab. Insgesamt ergibt sich in dieser Datensituation für erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und mit einem Alter < 65 Jahre und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab.

Für erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und mit einem Alter  $\geq$  65 Jahre und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, ist ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab nicht belegt.

Für die Gabe von Secukinumab in Kombination mit Methotrexat liegen keine Daten vor.

***Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, hat der pU gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben, keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Secukinumab.

Tabelle 3: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben <sup>b, c</sup>	ein TNF-alpha-Antagonist ( <b>Adalimumab</b> oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Secukinumab allein bei Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> <li>▪ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt<sup>e</sup></li> </ul> Secukinumab in Kombination mit Methotrexat oder bei Patientinnen und Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
2	allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende bDMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben <sup>b</sup>	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt

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.

b. Gemäß G-BA umfasst die für die Fragestellungen 1 und 2 betrachtete Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene DMARD-Therapie nicht vertragen haben.

c. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

d. Der Zusatznutzen ergibt sich einzig aus einem Vorteil bei der Hautsymptomatik (PASI 100).

e. Je nach Datenkonstellation kann sich auch ein geringerer Nutzen für Secukinumab ergeben.

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; TNF: Tumornekrosefaktor

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben.

Gemäß der Festlegung des G-BA zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Secukinumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben <sup>b, c</sup>	ein TNF-alpha-Antagonist ( <b>Adalimumab</b> oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixezumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
2	allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende bDMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben <sup>b</sup>	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixezumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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.  
 b. Gemäß G-BA umfasst die für die Fragestellungen 1 und 2 betrachtete Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene DMARD-Therapie nicht vertragen haben.  
 c. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; pU: pharmazeutischer Unternehmer;  
 TNF: Tumornekrosefaktor

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben

Gemäß G-BA umfasst die für die Fragestellungen 1 und 2 betrachtete Patientenpopulation nicht nur Patientinnen und Patienten, die auf eine DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, sondern auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene DMARD-Therapie nicht vertragen haben.

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen. Für Fragestellung 1 wählt der pU aus den benannten Optionen Adalimumab aus. Für Fragestellung 2 wählt der pU keine der dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien aus. Er gibt an, dass für diese Fragestellung keine Evidenz für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien vorliegt.

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 Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben**

#### **2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Secukinumab (Stand zum 14.08.2020)
- bibliografische Recherche zu Secukinumab (letzte Suche am 16.06.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Secukinumab (letzte Suche am 17.06.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Secukinumab (letzte Suche am 17.06.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

##### **2.3.1.1 Eingeschlossene Studie**

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
CAIN457F2366 (EXCEED <sup>c</sup> )	nein	ja	nein	nein <sup>d</sup>	ja [2,3]	ja [4]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
 d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.  
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT EXCEED und stimmt mit dem des pU überein.

### 2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
EXCEED	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis <sup>b</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unzureichende Symptomkontrolle unter Verwendung von NSARs <math>\geq 4</math> Wochen vor Randomisierung, bzw. NSAR-Unverträglichkeit und</li> <li>▪ unzureichendes Ansprechen unter einem csDMARD oder Abbruch der Therapie mit csDMARD wegen Unverträglichkeit und</li> <li>▪ keine vorherige Therapie mit einem bDMARD zur Behandlung von Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis</li> </ul>	Secukinumab (N = 426) Adalimumab (N = 427)  davon berücksichtigte Teilpopulation <sup>c</sup> (für Fragestellung 1): Secukinumab (n = 110) Adalimumab (n = 101)	Screening: 8 Wochen  Behandlung: 52 Wochen  Nachbeobachtung: 16 Wochen für UEs <sup>d</sup>  04/2017–12/2019	161 Zentren in: Australien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Indien, Island, Israel, Italien, Kanada, Lettland, Litauen, Niederlande, Polen, Portugal, Russland, Slowakei, Spanien, Südkorea, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich	primär: ACR20 zu Woche 52 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<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. Psoriasis-Arthritis definiert gemäß CASPAR-Kriterien; Symptome seit mindestens 6 Monaten; zusätzlich sollten bei den Patientinnen und Patienten mindestens 3 druckschmerzhafte Gelenke bei Untersuchung von 78 Gelenken und mindestens 3 geschwollene Gelenke bei Untersuchung von 76 Gelenken sowie eine Diagnose einer aktiven Plaque-Psoriasis mit <math>\geq 1</math> psoriatischen Plaque von <math>\geq 2</math> cm Durchmesser oder Nagelveränderungen vorliegen, oder mit dokumentierter Vorgeschichte einer Plaque-Psoriasis</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (siehe Abschnitt 2.3.1.2)</p> <p>d. Den Angaben in Modul 4 B ist nicht eindeutig zu entnehmen, ob für sämtliche weiteren Endpunkte ebenfalls Nachbeobachtungen stattgefunden haben.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; bDMARD: biologisches DMARD; CASPAR: Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab

Studie	Intervention	Vergleich
EXCEED	Secukinumab 300 mg, s. c. Woche 0–4: 1-mal pro Woche Woche 5–52: 1-mal alle 4 Wochen (Woche 8, 12, 16 usw., letzte Dosis in Woche 48) + Adalimumab-Placebo s. c. alle 4 Wochen (Woche 6, 10, 14 usw.) bis Woche 50	Adalimumab 40 mg, s. c. Woche 0–50: 1-mal alle 2 Wochen (Woche 0, 2, 4 usw., letzte Dosis in Woche 50) + Secukinumab-Placebo s. c. zu Woche 1 und 3
<p><b>Vorbehandlung</b>  <u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ biologische Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis<sup>a</sup></li> <li>▪ zelldepletierende Therapien (z. B. Alemtuzumab)</li> <li>▪ intramuskuläre, intravenöse, intraartikuläre Kortikosteroidtherapie innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung</li> <li>▪ Opioidanalgetika (z. B. Methadon, Hydromorphin, Morphin)</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b>  <u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortführung der vorherigen csDMARD-Therapie<sup>b</sup></li> <li>▪ topische Kortikosteroide oder Fototherapie (UVA, UVB ab 2 Wochen vor Randomisierung, PUVA ab 4 Wochen vor Randomisierung) oder orale oder topische Retinoide (ab 4 Wochen vor Randomisierung) zur Behandlung der Psoriasis</li> </ul> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortführung der vorherigen NSAR-Therapie in einer seit 2 Wochen vor Randomisierung stabilen Dosis bis Woche 52</li> <li>▪ Fortführung der vorherigen Kortikosteroidtherapie (höchstens 10 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag) in einer seit 2 Wochen vor Randomisierung stabilen Dosis<sup>c</sup> bis Woche 52</li> <li>▪ Notfallbehandlung (z. B. csDMARDs)</li> </ul>		
<p>a. TNF-alpha-Inhibitoren, Secukinumab oder andere biologische Medikamente, welche an IL-17 oder am IL-17-Rezeptor angreifen            b. Patientinnen und Patienten mussten ihre csDMARD-Therapie 4 Wochen vor Randomisierung (für Leflunomid: 8 Wochen vor Randomisierung, außer es wurde eine Colestyramin-Auswaschung durchgeführt) abgesetzt haben.            c. laut pU war eine Dosisanpassung, sofern medizinisch angezeigt, grundsätzlich möglich            csDMARD: konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin;            NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; PUVA: Psoralen plus UVA (Fotochemotherapie);            RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor;            UVA: Ultraviolettstrahlung A; UVB: Ultraviolettstrahlung B</p>		

### Studiendesign

Die Studie EXCEED ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Secukinumab mit Adalimumab. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, definiert gemäß der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR) [5], eingeschlossen. Darüber hinaus sollten bei den Patientinnen und Patienten mindestens 3 druckschmerzhaft Gelenke bei Untersuchung von 78 Gelenken

und mindestens 3 geschwollene Gelenke bei Untersuchung von 76 Gelenken vorliegen. Es wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer aktiven Plaque-Psoriasis mit  $\geq 1$  psoriatischen Plaque von  $\geq 2$  cm Durchmesser, einer Nagelveränderung oder einer dokumentierten Vorgeschichte einer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Die Symptome der Psoriasis-Arthritis sollten seit mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn trotz einer vorherigen Behandlung mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSARs) unzureichend kontrolliert sein. Darüber hinaus sollten die Patientinnen und Patienten entweder unzureichend auf eine vorherige csDMARD-Therapie angesprochen oder diese wegen Unverträglichkeit abgebrochen haben. Eine Therapie mit einem biologischen (b)DMARD zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis vor Studienbeginn war hingegen nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 853 Patientinnen und Patienten randomisiert einer 52-wöchigen Behandlung mit Secukinumab (300 mg je Gabe; N = 426) oder Adalimumab (40 mg je Gabe; N = 427) jeweils in der Monotherapie zugeteilt. Die Gabe der von der Zulassung ebenfalls umfassten Kombinationstherapie von Secukinumab mit Methotrexat [6] war in der Studie nicht vorgesehen.

In der Studie wurde Secukinumab in einer Dosierung von 300 mg subkutan eingesetzt. Diese Dosierung ist nur für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen oder für Patientinnen und Patienten, die auf Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen. Somit erfolgte in der Studie EXCEED nur für die Patientinnen und Patienten, für die diese Voraussetzungen erfüllt waren, eine zulassungskonforme Secukinumab-Gabe. Für alle anderen Patientinnen und Patienten beträgt die empfohlene Dosis laut Fachinformation 150 mg als subkutane Injektion [6]. Die Gabe von Adalimumab entsprach der Zulassung [7].

Während der Studie sollten die Patientinnen und Patienten ihre Therapie mit NSARs in einer seit 2 Wochen vor Randomisierung stabilen Dosis fortführen. Auch für Kortikosteroide war nach Angaben in Modul 4 B eine Gabe in unveränderter Dosierung vorgesehen, wobei jedoch gemäß den Ausführungen des pU eine Dosisanpassung einer vor Studienbeginn initiierten Kortikosteroidtherapie, sofern medizinisch angezeigt, grundsätzlich möglich war.

Im Anschluss an die 52-wöchige Behandlung wurden die Patientinnen und Patienten für 16 Wochen hinsichtlich Nebenwirkungen nachbeobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Verbesserung der American-College-of-Rheumatology(ACR)-Kriterien um 20 % (ACR20). Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

#### ***Für Fragestellung 1 berücksichtigte Teilpopulation***

Die in der Studie EXCEED eingesetzte Secukinumab-Dosierung von 300 mg subkutan ist nur für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis

oder für Patientinnen und Patienten, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen, zugelassen.

Der pU legt daher Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis vor; Patientinnen und Patienten, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen, waren in der Studie nicht eingeschlossen.

Das Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis definiert der pU anhand der beiden Kriterien Body Surface Area (BSA) > 10 % und / oder Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq$  10. Insgesamt betrachtet der pU somit 211 (24,7 %) der insgesamt 853 Patientinnen und Patienten (Secukinumab-Arm: N = 110; Adalimumab-Arm: N = 101). Die vom pU genannte Schweregraddefinition ist als eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren Psoriasis zu werten.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Daten der Teilpopulation herangezogen. Für Patientinnen und Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis legt der pU keine Daten vor.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:  
 Secukinumab vs. Adalimumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Secukinumab N = 110	Adalimumab N = 101
<b>EXCEED</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	49 (12)	47 (12)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	44 / 56
Abstammung, n (%)		
asiatisch	2 (1,8)	7 (6,9)
indigene Völker Amerikas	0 (0)	1 (1,0)
schwarz	0 (0)	2 (2,0)
kaukasisch	108 (98,2)	90 (89,1)
andere	0 (0)	1 (1,0)
Region, n (%)		
Amerika	0 (0)	5 (5,0)
Asien	4 (3,6)	8 (7,9)
Australien	1 (0,9)	3 (3,0)
Europa	105 (95,5)	85 (84,2)
Zeit seit der Erstdiagnose [Jahre], MW (SD)	6,1 (8,9)	6,7 (8,4)
Enthesitis (LEI), n (%)	59 (53,6)	69 (68,3)
Daktylitis, n (%)	35 (31,8)	33 (32,7)
PASI, MW (SD)	16,2 (9,6)	15,0 (8,9)
BSA, MW (SD)	24,5 (15,7)	24,2 (16,3)
DAS28, MW (SD)	4,7 (0,9)	4,8 (1,0)
Raucher, n (%)	29 (26,4)	25 (24,8)
vorherige dokumentierte Behandlung		
DMARD <sup>a</sup> , n (%)	107 (97,3)	96 (95,0)
Methotrexat, n (%)	92 (86,0 <sup>b</sup> )	87 (90,6 <sup>b</sup> )
TNF-alpha-Antagonisten, n (%)	0 (0)	0 (0)
Abbruch DMARD wegen fehlender Wirksamkeit, n (%)	66 (61,7 <sup>b</sup> )	62 (64,6 <sup>b</sup> ) <sup>c</sup>
Abbruch DMARD wegen fehlender Verträglichkeit, n (%)	41 (38,3 <sup>b</sup> )	42 (43,8 <sup>b</sup> ) <sup>c</sup>
Therapieabbruch, n (%)	6 (5,5)	18 (17,8)
Studienabbruch, n (%)	6 (5,5)	17 (16,8)
a. Gemäß pU sind DMARDs als csDMARDs, bDMARDs, Apremilast oder Tofacitinib klassifiziert. In der Studie EXCEED war eine vorherige Behandlung mit einem bDMARD nicht erlaubt. b. eigene Berechnung; bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit dokumentierter vorheriger Behandlung mit DMARDs c. Die dokumentierte Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Vorfeld der Studie die DMARD-Therapie wegen fehlender Wirksamkeit oder fehlender Verträglichkeit abgebrochen haben (N = 104), übersteigt gemäß Modul 4 B die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine vorherige Behandlung mit DMARD dokumentiert wurde (N = 96). In Modul 4 B liegen keine Informationen vor, die diese Diskrepanz erklären.		

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Secukinumab N = 110	Adalimumab N = 101
BSA: Body Surface Area; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; bDMARD: biologisches DMARD; DAS28: Disease Activity Score 28; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; LEI: Leeds Enthesitis Index; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsgruppen hinreichend ähnlich. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ungefähr 48 Jahre alt, der Anteil männlicher Studienteilnehmer überwog. Nahezu alle Patientinnen und Patienten wurden zuvor mit einem DMARD, vorwiegend mit Methotrexat, behandelt. Ungefähr 60 % der Patientinnen und Patienten haben ihre vorherige Therapie aufgrund von fehlender Wirksamkeit abgebrochen, die übrigen Patientinnen und Patienten aufgrund einer fehlenden Verträglichkeit.

Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigen sich hingegen bei der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Enthesitis (Interventionsarm: 53,6 %, Vergleichsarm: 68,3 %). Dieser Unterschied stellt die Ähnlichkeit der Teilpopulationen jedoch nicht infrage. Zudem haben im Vergleichsarm deutlich mehr Patientinnen und Patienten ihre Therapie bzw. die Studie abgebrochen als im Interventionsarm (ca. 17 % gegenüber 6 %).

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
EXCEED	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EXCEED als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - minimale Krankheitsaktivität (MDA)
  - körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI])
  - Enthesitis (Leeds Enthesitis Index [LEI])
  - Daktylitis (Leeds Dactylitis Index [LDI])
  - Hautsymptomatik (Psoriasis Area and Severity Index [PASI])
  - Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])
  - Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz (Schmerz VAS)
  - patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (Patient's Global Assessment of Disease Activity [PatGA] Psoriatic Arthritis Disease Activity Score [PASDAS] VAS)
  - Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke
  - Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue [FACIT-Fatigue])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - generische gesundheitsbezogene Lebensqualität (Short Form-36 Health Survey [SF-36])
  - krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index [DLQI])
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab

Studie	Endpunkte															
	<b>Gesamtmortalität</b>	<b>Minimale Krankheitsaktivität (MDA)</b>	<b>Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)</b>	<b>Enthesitis (LEI)</b>	<b>Daktylitis (LDI)</b>	<b>Hautsymptomatik (PASI)</b>	<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>	<b>Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz (Schmerz VAS)</b>	<b>Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA PASDAS VAS)</b>	<b>Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke</b>	<b>Fatigue (FACIT-Fatigue)</b>	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)</b>	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)</b>	<b>SUEs</b>	<b>Abbruch wegen UEs</b>	<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)</b>
EXCEED	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; LDI: Leeds Dactylitis Index; MDA: Minimal Disease Activity; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient’s Global Assessment of Disease Activity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

## **Morbidität**

### ***Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität***

Der pU legt Auswertungen zur patientenberichteten globalen Krankheitsaktivität erhoben mit 2 verschiedenen VASs vor (PatGA VAS und PatGA PASDAS VAS). Beide Instrumente erfragen die Auswirkungen der Psoriasis bzw. Psoriasis-Arthritis auf die Patientinnen und Patienten. Die Frage, die an die Patientinnen und Patienten jeweils gerichtet wird, ist hierbei bei beiden Instrumenten ähnlich. Unterschiede bestehen im Zeitraum, der von den Patientinnen und Patienten für die Beantwortung der Fragen betrachtet werden soll (PatGA VAS: aktueller Tag; PatGA PASDAS VAS: vergangene Woche). Beide Instrumente sind geeignet die Krankheitsaktivität der Patientinnen und Patienten abzubilden.

In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der PatGA PASDAS VAS berücksichtigt, da im Gegensatz zur PatGA VAS in der vorliegenden Datenkonstellation höhere Rücklaufquoten vorliegen und sich daraus anders als bei der PatGA VAS ein niedriges Verzerrungspotenzial ergibt. Zudem gehen in diese Operationalisierung Informationen aus einem von den Patientinnen und Patienten längeren betrachteten Zeitraum ein. Die Ergebnisse, die mittels der PatGA VAS erhoben wurden, weichen in der Aussage allerdings nicht von den Ergebnissen ab, die mittels der PatGA PASDAS VAS erhoben wurden.

### ***Ergänzend dargestellte Endpunkte***

Über die patientenrelevanten Endpunkte hinaus werden folgende Endpunkte ergänzend dargestellt, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt:

- Hautsymptomatik (PASI 90 bzw. PASI 75)

In die Auswertung des PASI gehen Informationen zum Ausmaß und zur Schwere der Hautsymptomatik von Rötung, Dicke und Schuppung an verschiedenen Körperregionen ein. Diese Informationen werden zu einem einzelnen Gesamtwert zusammengefasst. Aufgrund der derartigen Integration der Werte gibt der finale PASI-Wert allein keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Therapieerfolgs einer Psoriasis-therapie bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des PASI-Wertes möglicherweise Symptomausprägungen an verschiedenen Körperstellen wie zum Beispiel Kopf oder Genitalbereich verbleiben, deren Betroffenheit von Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird. Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu PASI 90 oder PASI 75 deshalb keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind.

- sehr geringe Krankheitsaktivität (Very low Disease Activity [VLDA])

Eine sehr geringe Krankheitsaktivität wurde in der Studie EXCEED operationalisiert als Erfüllung aller 7 Kriterien, die in den MDA eingehen. Der MDA umfasst die wichtigsten der für die Psoriasis-Arthritis relevanten Endpunkte. Eine Erfüllung von 5 der 7 Kriterien ist geeignet, um das Therapieziel einer niedrigen Krankheitsaktivität abzubilden [8]. Es ist unklar,

welchen Stellenwert der VLDA im Vergleich zum MDA hat. Die sehr geringe Krankheitsaktivität wird ergänzend dargestellt.

***Anmerkung zu Responderanalysen der Endpunkte körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Fatigue (FACIT-Fatigue) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)***

Der pU legt in seinem Dossier verschiedene Responderanalysen vor:

- körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI): Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 0,35$  Punkte
- Fatigue (FACIT-Fatigue): Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36): Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 2,5$  Punkte bzw. um  $\geq 5$  Punkte

Diese Responderanalysen werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [9,10] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).

Für die Endpunkte werden jeweils die Analysen der mittleren Veränderung zum Studienende herangezogen. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) sind in Anhang A ergänzend dargestellt, da dieses Responsekriterium in früheren Bewertungen in der Indikation Psoriasis-Arthritis [11,12] herangezogen wurde.

### **2.3.2.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab

Studie	Studienebene	Endpunkte																
		Gesamtmortalität	Minimale Krankheitsaktivität (MDA)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Enthesitis (LEI)	Daktylitis (LDI)	Hautsymptomatik (PASI)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz (Schmerz VAS)	Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA PASDAS VAS)	Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	
EXCEED	N	H <sup>a</sup>	H <sup>b, c</sup>	H <sup>d</sup>	N	N	H <sup>b</sup>	N	H <sup>d</sup>	N	N	N	N	N	H <sup>b</sup>	H <sup>a</sup>	H <sup>a</sup>	H <sup>a</sup>
<p>a. Unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Hoher Anteil (Gesamtmortalität) bzw. möglicherweise hoher Anteil (UEs) nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigter Personen (&gt; 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (&gt; 5 Prozentpunkte) im Anteil nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigter Personen.</p> <p>b. Fehlende Angaben zu den Variablen, die für die multiple Imputation verwendet wurden. Fehlende Angaben zur Anzahl der tatsächlich beobachteten Responder in Woche 52.</p> <p>c. Endpunkt setzt sich aus Endpunkten mit potenziell hochverzerrten Ergebnissen zusammen.</p> <p>d. im Studienverlauf zwischen den Therapiarmen differierende Rückläufe von Fragebogen</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; H: hoch; LEI: Leeds Enthesitis Index; LDI: Leeds Dactylitis Index; MDA: Minimal Disease Activity; N: niedrig; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient’s Global Assessment of Disease Activity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>																		

Für das Ergebnis des Endpunkts Gesamtmortalität ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial wegen unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (Studienabbrecher: Secukinumab-Arm [5,5 %] vs. Adalimumab-Arm [16,8 %]). Dies führt zu einem hohen Anteil nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigter Personen bzw. zu einem großen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Anteil nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigter Personen. Dies weicht von der Einschätzung der pU ab, der die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität als potenziell niedrig verzerrt einstuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte MDA, Hautsymptomatik (PASI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dies ergibt sich aufgrund fehlender Angaben zu den Variablen, die für die multiple Imputation verwendet wurden, sowie wegen fehlender Angaben zur Anzahl der tatsächlich beobachteten Responder in Woche 52. Für den Endpunkt MDA kommt hinzu, dass Ergebnisse aus anderen Endpunkten mit potenziell hochverzerrten Ergebnissen in diesen Endpunkt einfließen. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte jeweils als niedrig einstuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) und Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz (Schmerz VAS) wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch eingestuft. Dies ergibt sich aus den im Studienverlauf zwischen den Therapiearmen differierenden Rückläufen der Fragebogen. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Ergebnisse der Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkung ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial wegen unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (Studienabbrecher). Dies führt zu einem möglicherweise hohen Anteil nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigter Personen bzw. zu einem großen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Anteil nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigter Personen. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen als niedrig verzerrt einstuft.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU gibt an, dass die im Dossier dargelegte Teilpopulation im Hinblick auf ihre demografischen und anderen Charakteristika zu Studienbeginn, in der Diagnose und in der Begleittherapie weitestgehend strukturgleich zur Patientenpopulation mit Psoriasis-Arthritis in Deutschland sei. Die Studienergebnisse zur Teilpopulation seien somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

### **2.3.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Secukinumab mit Adalimumab bei bDMARD-naiven Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis

und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs und UEs, die zum Therapieabbruch führten, sind in Anhang B dargestellt. Eine Aufführung der häufigen SUEs entfällt, da keine Ereignisse auf Systemorganklasse(SOC)- / Bevorzugter-Begriff(PT)-Ebene vorlagen, die den Kriterien zur Darstellung entsprachen (siehe hierzu die Erläuterung in Anhang B).

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>EXCEED</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	110	0 (0)	101	0 (0)	–
<b>Morbidität</b>					
minimale Krankheitsaktivität (MDA) <sup>a</sup>	110	51,0 <sup>b</sup> (46,4)	101	39,9 <sup>b</sup> (39,5)	1,17 [0,85; 1,62]; 0,325 <sup>c</sup>
<i>sehr geringe Krankheitsaktivität (VLDA, ergänzend dargestellt)<sup>a</sup></i>	110	16,3 <sup>b</sup> (14,8)	101	15,9 <sup>b</sup> (15,7)	0,94 [0,49; 1,80]; 0,855 <sup>c</sup>
Hautsymptomatik					
PASI 100	110	43,8 <sup>b</sup> (39,8)	101	24,5 <sup>b</sup> (24,3)	1,64 [1,08; 2,50]; 0,021 <sup>c</sup>
<i>PASI 90 (ergänzend dargestellt)</i>	110	78,0 <sup>b</sup> (70,9)	101	45,9 <sup>b</sup> (45,4)	1,56 [1,21; 2,01]; < 0,001 <sup>c</sup>
<i>PASI 75 (ergänzend dargestellt)</i>	110	98,4 <sup>b</sup> (89,5)	101	67,4 <sup>b</sup> (66,7)	1,34 [1,14; 1,57]; < 0,001 <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
DLQI (0 oder 1)	110	56,2 <sup>b</sup> (51,1)	101	40,3 <sup>b</sup> (39,9)	1,28 [0,94; 1,75]; 0,118 <sup>c</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	110	74 (67,3)	101	71 (70,3)	–
SUEs	110	7 (6,4)	101	7 (6,9)	0,92 [0,33; 2,53]; 0,869
Abbruch wegen UEs	110	1 (0,9)	101	3 (3,0)	0,31 [0,03; 2,90]; 0,302
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	110	62 (56,4)	101	48 (47,5)	1,19 [0,91; 1,54]; 0,203
<p>a. Für die Einstufung als MDA-Responder müssen 5 der folgenden 7 Kriterien, für die Einstufung als VLDA-Responder 7 der 7 Kriterien erfüllt sein: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 78 Gelenken <math>\leq 1</math>; Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 76 Gelenken <math>\leq 1</math>; PASI-Score <math>\leq 1</math> oder BSA <math>\leq 3</math> %; Schmerz (VAS) <math>\leq 15</math> mm; patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA VAS) <math>\leq 20</math> mm; HAQ-DI-Score (körperlicher Funktionsstatus) <math>\leq 0,5</math>; LEI-Score (Enthesitis) <math>\leq 1</math></p> <p>b. Aufgrund der multiplen Imputation fehlender Werte ergibt sich in der Regel keine ganze Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis.</p> <p>c. Kombinierung von RR, 95 %-KI und p-Wert jeweils über alle Imputationsdatensätze hinweg mittels der Regel von Rubin</p>					

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds Enthesitis Index; MDA: Minimal Disease Activity; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient’s Global Assessment of Disease Activity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; VLDA: Very low Disease Activity					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab			Adalimumab			Secukinumab vs. Adalimumab MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>EXCEED</b>							
<b>Morbidity</b>							
körperlicher Funktions- status (HAQ-DI) <sup>c</sup>	110	1,26 (0,63)	-0,60 (0,05)	101	1,32 (0,69)	-0,56 (0,05)	-0,05 [-0,19; 0,09]; 0,517
Enthesitis (LEI) <sup>c</sup>	110	1,31 (1,49)	-1,14 (0,09)	100	2,00 (1,93)	-1,21 (0,10)	0,07 [-0,21; 0,35]; 0,620
Daktylitis (LDI) <sup>c</sup>	110	17,64 (49,52)	-19,72 (0,51)	100	19,62 (58,36)	-18,88 (0,56)	-0,85 [-2,34; 0,65]; 0,267
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>d</sup>	110	46,45 (21,80)	20,31 (1,93)	99	46,50 (21,28)	22,57 (2,14)	-2,26 [-7,95; 3,42]; 0,433
Psoriasis-Arthritis- bedingter Schmerz (Schmerz VAS) <sup>c</sup>	110	57,89 (25,01)	-31,64 (2,07)	100	59,71 (24,00)	-30,32 (2,27)	-1,32 [-7,37; 4,73]; 0,667
patientenberichtete globale Krankheits- aktivität (PatGA PASDAS VAS) <sup>c</sup>	110	70,65 (19,23)	-38,70 (2,25)	100	69,18 (19,53)	-38,14 (2,47)	-0,56 [-7,16; 6,03]; 0,866
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke <sup>c, e</sup>	110	17,40 (9,96)	-14,92 (0,51)	100	19,70 (12,54)	-14,48 (0,56)	-0,44 [-1,94; 1,06]; 0,564
Anzahl geschwollener Gelenke <sup>c, e</sup>	110	9,27 (6,53)	-8,77 (0,24)	100	10,69 (8,16)	-8,60 (0,26)	-0,17 [-0,87; 0,52]; 0,621
Fatigue (FACIT-Fatigue) <sup>d</sup>	110	28,90 (11,36)	8,82 (0,90)	99	28,96 (10,69)	6,82 (0,98)	2,00 [-0,63; 4,62]; 0,135
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
SF-36 <sup>d</sup>							
körperlicher Summenscore (PCS)	110	36,81 (7,50)	8,17 (0,74)	99	36,22 (8,98)	7,62 (0,81)	0,55 [-1,60; 2,70]; 0,612
psychischer Summenscore (MCS)	110	40,17 (12,03)	7,62 (0,92)	99	41,74 (10,57)	5,32 (1,02)	2,30 [-0,41; 5,01]; 0,096
körperliche Funktionsfähigkeit	110	42,09 (24,57)	23,72 (2,20)	99	40,50 (26,90)	21,08 (2,40)	2,64 [-3,78; 9,07]
körperliche Rollenfunktion	110	42,84 (24,31)	23,80 (2,18)	99	45,67 (25,15)	19,14 (2,40)	4,66 [-1,74; 11,07]
körperlicher Schmerz	110	34,85 (20,05)	26,49 (2,11)	99	34,87 (19,70)	23,00 (2,35)	3,49 [-2,73; 9,72]
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	110	40,48 (17,56)	11,90 (1,68)	99	39,53 (17,96)	11,99 (1,83)	-0,10 [-4,99; 4,80]

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab			Adalimumab			Secukinumab vs. Adalimumab
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
Vitalität	110	36,93 (20,56)	17,37 (1,89)	99	39,17 (20,76)	12,30 (2,08)	5,07 [-0,48; 10,63]
soziale Funktionsfähigkeit	110	56,25 (28,62)	23,51 (2,19)	99	55,82 (25,22)	18,19 (2,42)	5,32 [-1,13; 11,76]
emotionale Rollenfunktion	110	58,49 (28,42)	19,58 (2,15)	99	60,40 (24,56)	15,47 (2,39)	4,11 [-2,24; 10,45]
psychisches Wohlbefinden	110	50,18 (22,49)	15,62 (1,82)	99	54,26 (21,75)	10,95 (2,01)	4,67 [-0,69; 10,03]

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.  
 b. MMRM-Auswertung der ITT-Population mit den Variablen Behandlungsarm, Visite, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Interaktionsterm Behandlungsarm und Visite sowie Interaktionsterm Wert zu Studienbeginn und Visite.  
 c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik; negative Effekte (Secukinumab minus Adalimumab) bedeuten einen Vorteil für Secukinumab.  
 d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik bzw. Lebensqualität; positive Effekte (Secukinumab minus Adalimumab) bedeuten einen Vorteil für Secukinumab.  
 e. Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 78 Gelenken bzw. Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 76 Gelenken

EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds Enthesitis Index; LDI: Leeds Dactylitis Index; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PatGA: Patient’s Global Assessment of Disease Activity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Enthesitis, Daktylitis, Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS, patientenberichtete globale Krankheitsaktivität erhoben mit der PatGA PASDAS VAS, Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke, Fatigue erhoben mittels FACIT-Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36 maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

In der Studie EXCEED trat während des Studienzeitraums kein Todesfall auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **Morbidität**

### ***Minimale Krankheitsaktivität (MDA)***

Für den Endpunkt minimale Krankheitsaktivität (MDA) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)***

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus erhoben mit dem HAQ-DI zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der darüber hinaus weitere Operationalisierungen für diesen Endpunkt vorlegt (Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 0,3$  bzw.  $\geq 0,35$ ) und auch auf Basis dieser Auswertungen keinen Zusatznutzen ableitet.

### ***Enthesitis (LEI)***

Für den Endpunkt Enthesitis erhoben mit dem LEI zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der darüber hinaus den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Vorliegen einer Enthesitis zu Studienende berücksichtigt und auch auf Basis dieser Auswertung keinen Zusatznutzen ableitet.

### ***Daktylitis (LDI)***

Für den Endpunkt Daktylitis erhoben mit dem LDI zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der darüber hinaus den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Vorliegen einer Daktylitis zu Studienende berücksichtigt und auch auf Basis dieser Auswertung keinen Zusatznutzen ableitet.

#### ***Hautsymptomatik (PASI)***

Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI 100 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Für diesen Endpunkt zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt Hautsymptomatik für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse dieses Endpunkts ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU insofern ab, dass dieser bei der Ableitung des Zusatznutzens keine Effektmodifikationen berücksichtigt. Auf Basis der berücksichtigten Teilpopulation spricht er ebenfalls einen Zusatznutzen von Secukinumab aus, macht jedoch keine Angabe zur Wahrscheinlichkeit.

#### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

#### ***Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz (Schmerz VAS)***

Für den Endpunkt Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz erhoben mittels VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

#### ***Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA PASDAS VAS)***

Für den Endpunkt patientenberichtete globale Krankheitsaktivität erhoben mit der PatGA PASDAS VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Anzahl druckschmerzhafter Gelenke***

Für den Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Anzahl geschwollener Gelenke***

Für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Fatigue (FACIT-Fatigue)***

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mit dem FACIT-Fatigue zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der darüber hinaus auch den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte zu Woche 52 berücksichtigt und auf Basis dieser Auswertung ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***SF-36***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den SF-36 werden der psychische Summenscore (MCS) und der körperliche Summenscore (PCS) getrennt betrachtet. Es zeigt sich für die mittleren Veränderungen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den psychischen Summenscore weicht dies von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 5$  Punkten einen Zusatznutzen von Secukinumab ableitet. Für den körperlichen Summenscore entspricht dies der Einschätzung des pU.

### ***DLQI***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den DLQI zeigt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Responderanalysen für die Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt und auf Basis der mittleren Veränderung des DLQI einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab ableitet.

### **Nebenwirkungen**

#### ***SUEs und Abbruch wegen UEs***

##### *Operationalisierung*

Für die Bewertung der Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs legt der pU neben den Gesamtraten auch Auswertungen vor, in denen Ereignisse ausgeschlossen wurden, die vom pU als krankheitsspezifische UEs definiert wurden. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da sich unter den vom pU ausgeschlossenen Ereignissen UEs befinden, die nicht der Grunderkrankung zuzuordnen sind. In die Gesamtraten auf Basis aller Ereignisse gingen insgesamt nur 4 Ereignisse mehr ein, sodass für die vorliegende Nutzenbewertung die Gesamtraten auf Basis aller Ereignisse berücksichtigt werden.

##### *Ergebnisse*

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich auf Basis aller Ereignisse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

#### ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen***

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis von Infektionen und parasitären Erkrankungen mit leichtem Schweregrad einen Nachteil für Secukinumab sieht.

#### **2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre /  $\geq$  65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Subgruppenanalysen liegen (ausgenommen für die Endpunkte Gesamtmortalität [keine Ereignisse aufgetreten] sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen [nicht erforderlich, da kein statistisch signifikantes Ergebnis für die Teilpopulation vorliegt]) für alle eingeschlossenen, patientenrelevanten Endpunkte vor.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen.

Tabelle 14: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
<b>EXCEED</b>						
<b>Hautsymptomatik (PASI 100)</b>						
Alter						
< 65 Jahre	103	42,7 <sup>a</sup> (41,5)	94	19,5 <sup>a</sup> (20,8)	2,00 [1,26; 3,18] <sup>b</sup>	0,003 <sup>b</sup>
≥ 65 Jahre <sup>c</sup>	7	1,1 <sup>a</sup> (15,0)	7	5,0 <sup>a</sup> (71,4)	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>
Gesamt					Interaktion:	0,007 <sup>e</sup>
<p>a. Aufgrund der multiplen Imputation fehlender Werte ergibt sich in der Regel keine ganze Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis.</p> <p>b. Kombination von RR, 95 %-KI und p-Wert jeweils über alle Imputationsdatensätze hinweg mittels der Regel von Rubin</p> <p>c. Im Secukinumab-Arm wurden 2 von 7 Werten (29 %) mittels multipler Imputation ersetzt, im Adalimumab-Arm keiner.</p> <p>d. Keine verwertbaren Daten; großer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (29 % vs. 0 %) hinsichtlich des Anteils der Personen mit ersetzten Werten. Es fehlen Angaben zu den Variablen, die für die multiple Imputation verwendet wurden. Es kann sich somit je nach Datenkonstellation auch ein geringerer Nutzen für Secukinumab bezüglich des PASI 100 ergeben.</p> <p>e. p-Wert bezieht sich auf das Effektmaß OR. Da die RRs der Subgruppen nicht im jeweils anderen 95 %-KI enthalten sind, ist davon auszugehen, dass auch der Interaktions-p-Wert für das RR ein statistisch signifikantes Ergebnis (<math>p &lt; 0,05</math>) liefert. Die Interaktion bleibt unabhängig von der Ersetzung der Werte im Secukinumab-Arm bestehen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>						

### Hautsymptomatik (PASI 100)

Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI 100 zeigt sich eine Interaktion durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre liegen keine verwertbaren Daten vor. Dies ergibt sich aufgrund eines großen Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen (29 % vs. 0 %) beim Anteil der Personen mit ersetzten Werten, sowie fehlender Angaben zu den Variablen, die für die multiple Imputation verwendet wurden. Es kann sich somit je nach Datenkonstellation auch ein geringerer Nutzen für Secukinumab bezüglich des PASI 100 ergeben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

### **2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [9].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

#### **2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik**

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

#### ***Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI 100***

Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei der Hautsymptomatik (PASI 100) handelt (schwer- oder nicht schwerwiegend), hängt von der Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten ab, insbesondere der Schwere und des Grads der Beeinträchtigung durch ihre Symptome, die mit dem PASI gemessen werden (Rötung, Dicke und Schuppung der psoriatischen Plaques).

Für die Einschätzung der Schwere der Symptome wird auf die Daten zu Studienbeginn zurückgegriffen. Dabei liegt der mittlere PASI-Wert zu Studienbeginn für die Patientinnen und Patienten der berücksichtigten Teilpopulation unterhalb von 20 (Secukinumab-Arm: 16,2; Adalimumab-Arm: 15,0). Die PASI-Werte liegen damit im Mittel eher in einem nicht schwerwiegenden Bereich [13,14]. Daher wird der Endpunkt Hautsymptomatik (PASI 100) für diese Patientinnen und Patienten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Hautsymptomatik der Patientinnen und Patienten als schwerwiegend einstuft.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Secukinumab vs. Adalimumab (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Secukinumab vs. Adalimumab Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung zu Studienende Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
minimale Krankheitsaktivität (MDA)	46,4 % vs. 39,5 % RR: 1,17 [0,85; 1,62]; p = 0,325	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hautsymptomatik (PASI 100) Alter < 65 Jahre	41,50 % vs. 20,76 % RR: 2,00 [1,26; 3,18]; p = 0,003 RR: 0,5 [0,31; 0,79] <sup>c</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	–0,60 vs. –0,56 MD: –0,05 [–0,19; 0,09]; p = 0,517	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Enthesitis (LEI)	–1,14 vs. –1,21 MD: 0,07 [–0,21; 0,35]; p = 0,620	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Daktylitis (LDI)	–19,72 vs. –18,88 MD: –0,85 [–2,34; 0,65]; p = 0,267	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	20,31 vs. 22,57 MD: –2,26 [–7,95; 3,42]; p = 0,433	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz (Schmerz VAS)	–31,64 vs. –30,32 MD: –1,32 [–7,37; 4,73]; p = 0,667	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA PASDAS VAS)	–38,70 vs. –38,14 MD: –0,56 [–7,16; 6,03]; p = 0,866	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke	–14,92 vs. –14,48 MD: –0,44 [–1,94; 1,06]; p = 0,564	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl geschwollener Gelenke	–8,77 vs. –8,60 MD: –0,17 [–0,87; 0,52]; p = 0,621	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue)	8,82 vs. 6,82 MD: 2,00 [–0,63; 4,62]; p = 0,135	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Secukinumab vs. Adalimumab (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Secukinumab vs. Adalimumab Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung zu Studienende Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
DLQI (0 oder 1)	51,1 % vs. 39,9 % RR: 1,28 [0,94; 1,75]; p = 0,118	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>SF-36</b>		
körperlicher Summenscore	8,17 vs. 7,62 MD: 0,55 [-1,60; 2,70]; p = 0,612	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore	7,62 vs. 5,32 MD: 2,30 [-0,41; 5,01]; p = 0,096	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	6,4 % vs. 6,9 % RR: 0,92 [0,33; 2,53]; p = 0,869	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0,9 % vs. 3,0 % RR: 0,31 [0,03; 2,90]; p = 0,302	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	56,4 % vs. 47,5 % RR: 1,19 [0,91; 1,54]; p = 0,203	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Großer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (29 % vs. 0 %) hinsichtlich des Anteils der Personen mit ersetzten Werten. Es fehlen Angaben zu den Variablen, die für die multiple Imputation verwendet wurden. Es kann sich somit je nach Datenkonstellation auch ein geringerer Nutzen für Secukinumab bezüglich des PASI 100 ergeben.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; LEI: Leeds Enthesitis Index; LDI: Leeds Dactylitis Index; MD: Mittelwertdifferenz; MDA: Minimal Disease Activity; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient’s Global Assessment of Disease Activity; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

### 2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Hautsymptomatik (PASI 100) ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
PASI: Psoriasis Area and Severity Index	

In der Gesamtschau der Daten ergibt sich ein positiver Effekt für Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Dieser liegt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis mit einem Alter < 65 Jahre und bei gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis für den Endpunkt Hautsymptomatik (PASI 100) vor.

Der Zusatznutzen von Secukinumab gründet sich in der vorliegenden Situation daher ausschließlich auf einen Vorteil bei der Hautsymptomatik. Für die Endpunkte, die die Arthritis-Symptomatik abbilden wie auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich hingegen keine Unterschiede zwischen Secukinumab und Adalimumab. Insgesamt ergibt sich in dieser Datensituation für erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und mit einem Alter < 65 Jahre und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab.

Für erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und mit einem Alter ≥ 65 Jahre und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, ist ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab nicht belegt.

Für die Gabe von Secukinumab in Kombination mit Methotrexat liegen keine Daten vor.

## 2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben

### 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Secukinumab (Stand zum 14.08.2020)
- bibliografische Recherche zu Secukinumab (letzte Suche am 16.06.2020)

- Suche in Studienregistern zu Secukinumab (letzte Suche am 17.06.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Secukinumab (letzte Suche am 17.06.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben, vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

#### **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung**

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben <sup>b, c</sup>	ein TNF-alpha-Antagonist ( <b>Adalimumab</b> oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Secukinumab allein bei Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> <li>▪ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt<sup>e</sup></li> </ul> Secukinumab in Kombination mit Methotrexat oder bei Patientinnen und Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
2	allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende bDMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben <sup>b</sup>	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt

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.

b. Gemäß G-BA umfasst die für die Fragestellungen 1 und 2 betrachtete Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene DMARD-Therapie nicht vertragen haben.

c. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

d. Der Zusatznutzen ergibt sich einzig aus einem Vorteil bei der Hautsymptomatik (PASI 100).

e. Je nach Datenkonstellation kann sich auch ein geringerer Nutzen für Secukinumab ergeben.

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; TNF: Tumornekrosefaktor

Für Fragestellung 1 (bDMARD-naive Patientinnen und Patienten) weicht die oben beschriebene Einschätzung von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis unabhängig vom Alter für Secukinumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Bei Patientinnen und Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis beansprucht der pU übereinstimmend mit der vorliegenden Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen von Secukinumab. Die Gabe von Secukinumab in Kombination mit Methotrexat betrachtet der pU nicht gesondert.

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende bDMARD-Therapie angesprochen haben) entspricht die oben beschriebene Einschätzung der des pU, der keinen Zusatznutzen beansprucht.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. 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 B, Abschnitt 3.2)**

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung der Psoriasis-Arthritis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation [6], wonach Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, angezeigt ist für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit DMARDs unzureichend gewesen ist.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in 2 Fragestellungen:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Analog zum Verfahren von Tofacitinib aus dem Jahr 2018 mit einem vergleichbaren Anwendungsgebiet [15] handelt es sich bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenzahl um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

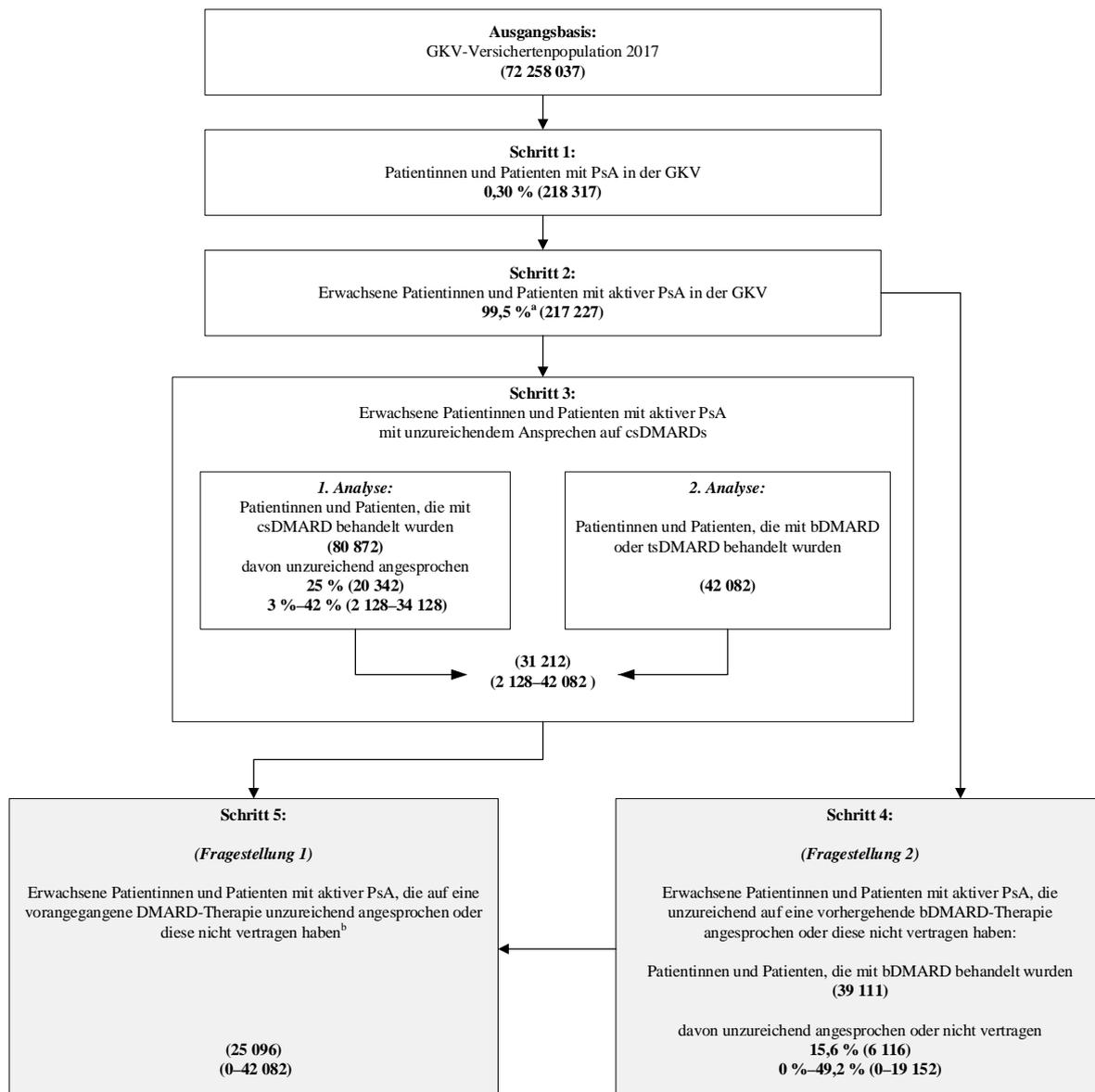
Der pU teilt Fragestellung 1 zusätzlich in 2 Subpopulationen auf, nämlich in Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis mit und ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis. In Abschnitt 3.1.4 wird auf die Ermittlung der Patientenzahlen für diese Subpopulationen näher eingegangen.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Secukinumab bietet laut pU aufgrund seines neuartigen Wirkmechanismus, der es erlaubt, das der Erkrankung zugrunde liegende Entzündungsgeschehen zu unterbrechen, eine weitere Option für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis sowohl anstelle eines TNF-alpha-Inhibitors als auch nach Versagen oder bei Unverträglichkeit dieser Biologika.

### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind. Ab Schritt 3 gibt der pU für die Patientenzahlen einen Basiswert und zusätzlich auch eine Spanne an.



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

a. Eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU.

b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

## Datengrundlage der GKV-Routinedatenanalyse

Datengrundlage für die Ermittlung verschiedener und in der Folge beschriebener Patientenzahlen ist eine vom pU beauftragte GKV-Routinedatenanalyse basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Die Forschungsdatenbank setzt sich laut pU aus longitudinal verknüpfbaren Abrechnungs- und Sozialdaten von ca. 70 gesetzlichen Betriebskrankenkassen und ca. 7 Millionen gesetzlich Versicherten über alle Leistungsbereiche der GKV zusammen. Analysiert wurde nach Angaben des pU eine nach Alter und Geschlecht entsprechend der Bevölkerungsstruktur von 2013 gemäß des Statistischen Bundesamts stratifizierte Stichprobe, die zwischen 2012 und 2017 ca. 4 Millionen Versicherte umfasste. Davon waren 3 380 932 Personen durchgehend im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2013 bis 30.09.2018 versichert [16,17].

## Ausgangsbasis

Ausgangsbasis zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist die Versichertenpopulation der GKV gemäß amtlicher Mitgliederstatistik für das Jahr 2017 mit 72 258 037 Versicherten [18].

## Schritt 1: Prävalenz der Psoriasis-Arthritis in der GKV

Im Rahmen der Routinedatenanalyse wurde eine Anzahl von 10 215 Patientinnen und Patienten in der GKV mit einer gesicherten Diagnose der Psoriasis-Arthritis identifiziert. Dies entspricht einer Prävalenzrate von rund 0,3 %. Ausgehend von den 3 380 932 durchgehend Versicherten der Stichprobe wurden dabei jene als prävalente Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis aufgegriffen, die folgendes Aufgreifkriterium erfüllten:

- mindestens 1 stationäre Haupt-Entlassdiagnose und / oder gesicherte ambulante Diagnosen in mindestens 2 Quartalen (innerhalb von 3 Quartalen nach dem Quartal der 1. Diagnosestellung) mit mindestens 1 der Diagnosecodes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM):
  - L40.5† (Psoriasis Athropathie)
    - M07.0-\* (Distale interphalangeale Arthritis psoriatica) oder
    - M07.1-\* (Arthritis mutilans) oder
    - M07.2\* (Spondylitis psoriatica) oder
    - M07.3-\* (Sonstige psoriatische Arthritiden) oder
    - M09.0-\* (Juvenile Arthritis bei Psoriasis).

Stationäre Neben-Entlassdiagnosen zählten dabei genauso wie gesicherte ambulante Diagnosen. Zur Erfüllung des Kriteriums von 2 gesicherten ambulanten Diagnosen konnten auch 2 verschiedene der oben genannten Diagnosecodes bei 1 Patientin bzw. 1 Patienten gezählt werden. Das 2. Quartal mit der Diagnose konnte dabei auch im folgenden Kalenderjahr liegen.

Der pU bestimmt unter Anwendung der ermittelten Prävalenzrate (0,3 %) auf die Versichertenpopulation der GKV (Ausgangsbasis) [18] eine Anzahl von 218 317 Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis für das Jahr 2017 in der GKV.

Zusätzlich gibt der pU an, dass die ermittelte Prävalenzrate innerhalb der Spanne der Prävalenzraten mehrerer internationaler Publikationen [19-39] (0,03 % bis 0,67 %) und insbesondere nah an den Raten der Publikationen aus Deutschland [40,41] (0,23 % und 0,29 %) liegt.

## **Schritt 2: Prävalenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis**

### ***Ermittlung von Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis***

Aufgrund des aus Schritt 1 für die prävalenten Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis erfüllten Kriteriums, geht der pU davon aus, dass diese sich wegen ihrer Erkrankung in ärztlicher Behandlung befanden und somit die Psoriasis-Arthritis aller Patientinnen und Patienten (100 %) als aktiv angesehen werden kann.

### ***Ermittlung erwachsener Patientinnen und Patienten***

Der pU zieht Patientinnen und Patienten ab 20 Jahren aus der GKV-Routinedatenanalyse heran und ermittelt somit hochgerechnet auf die GKV eine Anzahl von 217 227 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis für das Jahr 2017. Der pU weist darauf hin, dass der Anteil der nicht berücksichtigten 18- und 19-Jährigen vernachlässigbar klein und die Näherung somit zulässig ist.

## **Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs**

Zur Bestimmung dieser Patientengruppe zieht der pU 2 Analysen heran, die im Folgenden beschrieben werden.

### ***1. Analyse***

In der 1. Analyse ermittelt der pU aus den Routinedaten hochgerechnet auf die GKV eine Anzahl von 80 872 Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die im Jahr 2017 mit csDMARDs behandelt wurden. Um den Anteil jener Patientinnen und Patienten zu bestimmen, die nur unzureichend auf diese Therapie angesprochen haben, zieht er mehrere internationale Publikationen [42-53] heran, aus denen er eine Spanne von 3 % bis 42 % sowie einen Mittelwert von 25 % ermittelt. Unter Verwendung dieser Anteilswerte berechnet er eine Spanne von 2128 bis 34 128 bzw. einen Basiswert von 20 342 Patientinnen und Patienten in der GKV.

### ***2. Analyse***

In der 2. Analyse ermittelt er aus den Routinedaten hochgerechnet auf die GKV 42 082 Patientinnen und Patienten, die mit bDMARDs oder zielgerichteten systemischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (tsDMARDs) behandelt wurden. Da diese Therapien laut pU

nur nach Versagen von csDMARDs zugelassen sind, könne diese Anzahl ebenfalls zur Abschätzung der Patientinnen und Patienten, die auf csDMARDs unzureichend ansprechen herangezogen werden. Gleichzeitig weist der pU darauf hin, dass diese Anzahl überschätzt sein könnte, da für bDMARD- und tsDMARD-Therapien zum Teil auch Zulassungen nach Unverträglichkeit oder Kontraindikation für csDMARDs bestünden [54-56].

Der pU setzt den Mittelwert der Ergebnisse der 1. und 2. Analyse ( $[20\ 342 + 42\ 082] / 2 = 31\ 212$ ) als Basiswert und die niedrigste und höchste Schätzung aus beiden Analysen, 2128 bis 42 082 als Spanne erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf csDMARDs ansprechen, an.

#### **Schritt 4: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende bDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)**

Der pU ermittelt zunächst aus der Routinedatenanalyse hochgerechnet auf die GKV eine Anzahl von 39 111 Patientinnen und Patienten, die mit bDMARD behandelt wurden. Zur Bestimmung des Anteils derjenigen, die nur unzureichend auf eine bDMARD-Therapie ansprechen oder diese nicht vertragen haben, zieht der pU mehrere Quellen für alle für Psoriasis-Arthritis zugelassenen bDMARDs außer Secukinumab heran [57-78].

Der pU weist darauf hin, dass sofern in den Publikationen diesbezüglich differenziert wurde, Daten zur Erstlinientherapie mit bDMARDs herangezogen wurden, da dieser Anteil zur Schätzung der Patientenpopulation von Fragestellung 2 maßgeblich sei. Außerdem gibt der pU an, dass, sofern in den Quellen angegeben, ausschließlich Abbruchanteile auf Basis von unzureichendem Ansprechen bzw. Unverträglichkeit berücksichtigt worden sind.

Der pU berechnet aus den ermittelten Abbruchanteilen wegen unzureichendem Ansprechen sowie Unverträglichkeit einen Anteil von 15,6 % als Mittelwert aller Anteile und eine Spanne von 0 % bis 49,2 % aus den niedrigsten und höchsten Anteilen. Auf Grundlage dieser Anteile errechnet er einen Basiswert von 6116 sowie eine Spanne von 0 bis 19 152 Patientinnen und Patienten als Zielpopulation für Fragestellung 2.

#### **Schritt 5: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1)**

Um die Patientenpopulation für Fragestellung 1 zu ermitteln, subtrahiert der pU von dem in Schritt 3 ermittelten Basiswert die Patientenpopulation für Fragestellung 2 (31 212 minus 6116) und errechnet somit eine Anzahl von 25 096 Patientinnen und Patienten als Basiswert für Fragestellung 1.

Für die Untergrenze der Spanne zieht der pU von der Untergrenze der Spanne aus Schritt 3 die Obergrenze der Spanne für Fragestellung 2 ab (2128 minus 19 525) und ermittelt somit eine Untergrenze von 0. Schließlich subtrahiert er von der Obergrenze der Spanne aus Schritt 3 die

Untergrenze der Spanne für Fragestellung 2 (42 082 minus 0), wodurch er die Obergrenze der Spanne für Fragestellung 1 ermittelt. Der pU ermittelt schließlich eine Spanne von 0 bis 42 082 Patientinnen und Patienten als Zielpopulation für Fragestellung 1.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 B des Dossiers sowie öffentlich zugängliche Quellen dar. Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Das methodische Vorgehen zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist hingegen nicht vollständig nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 methodisch nicht korrekt ermittelt und für Fragestellung 2 unsicher. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere relevante Aspekte werden im Folgenden dargestellt.

#### ***Zu Schritt 1: Prävalenz der Psoriasis-Arthritis in der GKV***

Der pU ermittelt eine Anzahl von 218 317 Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis in der GKV für das Jahr 2017. Zum Abgleich liegt diese Schätzung über den in vorherigen Verfahren mittels beauftragter GKV-Routinedatenanalysen mit unterschiedlicher Datengrundlage ermittelten Patientenzahlen in diesem Schritt [11,15,79,80] (z. B. in den Verfahren aus dem Jahr 2018 zu Ixekizumab [11] mit 199 933 Patientinnen und Patienten oder zu Tofacitinib [15] mit 131 469 bis 180 770 Patientinnen und Patienten).

#### ***Zu Schritt 2: Prävalenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis***

##### *Bestimmung der aktiven Psoriasis-Arthritis*

Die Annahme des pU, dass die Erkrankung aller prävalenten Patientinnen und Patienten mit dem aus Schritt 1 erfüllten Aufgreifkriterium als aktiv angesehen werden können, ist zwar plausibel jedoch für die nachfolgenden Berechnungsschritte nicht ausschlaggebend, da dort Patientinnen und Patienten ermittelt werden, die medikamentös behandelt werden und somit dadurch ihre Psoriasis-Arthritis als aktiv angesehen werden kann.

#### ***Zu Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs***

Für die Ermittlung der Patientenzahlen in der 1. Analyse ergeben sich mehrere Unsicherheiten auf Basis der vom pU herangezogenen Quellen. Dies liegt zum einen in der vom pU selbst erwähnten hohen methodischen Heterogenität der Quellen. So beruhen die vom pU herangezogenen oder selbst kalkulierten Anteile auf unterschiedlichen Kriterien wie der Psoriasis Arthritis Response Criteria (PsARC) und Response Criteria des ACR, die in Kingsley et al. (2012) [46] oder Branauskaitė et al. (2012) [45] Anwendung fanden oder der Behandlungadhärenz, so wie sie anhand von Kaplan-Meier-Analysen in Heiberg et al. (2007) [44] ermittelt wurden. Zum anderen sind, wie bereits für Kaltwasser et al. (2004) [42] und Clegg et al. (1996) [51] im Verfahren zu Tofacitinib aus dem Jahr 2018 mit einem vergleichbaren Anwendungsgebiet [15] bewertet, eine Vielzahl der einbezogenen Studien wegen mangelnder

Aktualität und der heterogen definierten Ein- und Ausschlusskriterien nicht geeignet, um generelle Aussagen zum Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie zu treffen. Es ist weiterhin zu beachten, dass bei der Anteilsermittlung – analog zum Vorgehen des pU in Schritt 4 – das Kriterium des Therapieabbruchs wegen Unverträglichkeit bzw. unerwünschter Ereignisse neben dem der unzureichenden Wirkung Berücksichtigung finden sollte.

In der 2. Analyse kann bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs zusätzlich zu dem vom pU genannten Grund eine Überschätzung vorliegen. Der Ermittlung liegt die Annahme des pU zugrunde, dass die Therapien mit bDMARDs und tsDMARD nur nach Versagen von csDMARDs zugelassen sind und somit die Anzahl der Betroffenen, die diese Therapie erhalten, zur Abschätzung der Patientinnen und Patienten, die auf csDMARDs unzureichend ansprechen, herangezogen werden können. Ersteres ist nicht vollständig nachvollziehbar, da beispielsweise die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept (jeweils bDMARDs) laut Fachinformationen [81,82] nach unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige Basistherapie zugelassen sind. Darüber hinaus geht aus den Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) [83] hervor, dass bei Vorliegen einer Enthesitis und einer vorwiegend axialen Erkrankung bei Psoriasis-Arthritis bDMARDs unmittelbar nach Versagen einer Therapie mit nicht steroidalen Antirheumatika, d. h. ohne vorheriges unzureichendes Ansprechen von csDMARDs, eingesetzt werden können. Darüber hinaus hat der pU mit seinem Vorgehen alle Patientinnen und Patienten einbezogen, die jemals im Laufe ihrer Erkrankung auf eine bDMARD- oder tsDMARD-Therapie umgestellt worden sind. Für Fragestellung 1 kämen aber nur diejenigen infrage, die im aktuellen Betrachtungsjahr ein unzureichendes Ansprechen auf eine Therapie mit csDMARDs aufgewiesen haben. Folglich sind bei diesem Vorgehen auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nicht bDMARD-naiv sind und demnach nicht Fragestellung 1 zuzuordnen wären.

Insgesamt ist der in Schritt 3 ermittelte Basiswert sowie die Untergrenze der Spanne der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet. Für die Obergrenze kann eine Überschätzung vorliegen.

***Zu Schritt 4: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende bDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)***

Der pU zieht mehrere Publikationen zu klinischen Studien [57-78] für die Bestimmung des Anteils erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis heran, die unzureichend auf eine vorangegangene bDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Einige der ermittelten Anteile beziehen sich dabei auf Studien mit einer Dauer von 3 bis 6 Monaten. Ebenfalls untersucht die Mehrzahl der herangezogenen Quellen jeweils nur einzelne Wirkstoffe. Weiter ist zu beachten, dass einige der ermittelten Anteile entweder nicht korrekt berechnet sind [57,63,67] oder ihre Ermittlung nicht vollständig nachvollziehbar ist [72,77].

Der im Verfahren zu Ixekizumab aus dem Jahr 2018 [11] für die vergleichbare Patientengruppe verwendete Anteil von 31 %, ermittelt im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse, liegt oberhalb des hier vom pU verwendeten Mittelwerts und innerhalb der angegebenen Spanne (0 % bis 49,2 %). Der Anteil wurde damals trotz Unsicherheit in Bezug auf die Ermittlung als in der Größenordnung plausibel bewertet. Im Verfahren zu Tofacitinib aus dem Jahr 2018 [15] wurde auf Basis von 5 der hier vom pU verwendeten 34 Studien zur Ermittlung des Anteils der Patientengruppe, die auf ein bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ein Anteilswert von 83 % ermittelt. Dieser Wert liegt deutlich über der hier angegebenen Spanne. Es ist jedoch zu beachten, dass dieser allein auf dem Kriterium ACR70 beruht. Dieses ist gleichbedeutend mit einer 70%igen Verbesserung von 3 aus 5 Ansprechkriterien (z. B. die Anzahl der geschwollenen Gelenke, die Schwere Arthritis-bedingter Schmerzen oder die durch die Ärztin oder den Arzt und die Patientin oder den Patienten bewertete allgemeine Krankheitsaktivität) [84].

Insgesamt sind die vom pU ermittelten Patientenzahlen aufgrund der beschriebenen Aspekte in Bezug auf das methodische Vorgehen der einbezogenen Studien und im Abgleich mit den Anteilen aus vorherigen Verfahren unsicher.

***Zu Schritt 5: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1)***

Die Ermittlung der Patientenpopulation für Fragestellung 1 ist nicht nachvollziehbar. Wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben, handelt es sich bei Fragestellung 1 um Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie ohne bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Entsprechend der Empfehlungen der EULAR [83] kann davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei überwiegend um Patientinnen und Patienten handelt, die auf eine vorherige csDMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, denn die Behandlung mit tsDMARDs wird erst nach Versagen einer bDMARD-Behandlung empfohlen. Aufgrund der methodischen Schwächen bei der Ermittlung der Patientenzahlen in Schritt 3 (siehe Bewertung zu Schritt 3) ist ein Abzug der in Schritt 4 ermittelten Patientengruppe nicht nachvollziehbar.

***Gesamtbewertung***

Die Ermittlung der vom pU für Fragestellung 1 angegebenen GKV-Zielpopulation (Schritt 5) ist methodisch nicht nachvollziehbar. Allerdings können stattdessen näherungsweise für Fragestellung 1 die Patientenzahlen der Analyse 1 aus Berechnungsschritt 3 zugrunde gelegt werden (siehe nachfolgenden Abschnitt) Für Fragestellung 2 ist der ermittelte Basiswert sowie die Spanne aufgrund der in Schritt 4 beschriebenen Gründe unsicher.

***Einordnung in bisherige Verfahren***

Die auf Basis des mittleren Anteilswerts ermittelte Patientenzahl in der 1. Analyse aus Schritt 3 (20 342) liegt in vergleichbarer Größenordnung wie die beschlossene Anzahl von 20 100

Patientinnen und Patienten für die vergleichbare Zielpopulation in den Verfahren aus dem Jahr 2018 von Ixekizumab und Tofacitinib im selben Anwendungsgebiet [85].

Für Fragestellung 2 liegt der ermittelte Basiswert (6116) im Abgleich niedriger als die zu den Verfahren von Ixekizumab und Tofacitinib im selben Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2018 für die vergleichbare Zielpopulation beschlossene Anzahl von 9000 Patientinnen und Patienten [85]. Dies liegt im Wesentlichen darin begründet, dass im Verfahren zu Ixekizumab [11] trotz der oben beschriebenen niedrigeren Ausgangswerte ein vergleichsweise höherer Anteil (31 %) der Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und unzureichendem oder nicht vertragender bDMARD-Therapie angesetzt wurde (siehe Bewertung zu Schritt 4). Die vom pU angegebene Spanne (0 bis 19 152) hingegen umfasst den damaligen Wert.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Vergleicht man die Angaben des Jahres 2017 aus der GKV-Routinedatenanalyse, die für die vorliegende Bewertung genutzt wurde, mit den Angaben für das Jahr 2015 aus derselben Routinedatenanalyse, so ist laut pU nur eine geringfügige Steigerung der kalkulierten Prävalenz sowie eine geringfügige Reduktion der kalkulierten Inzidenz zu erkennen.

Der pU geht insgesamt davon aus, dass sich in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen der Prävalenz und Inzidenz, die über natürliche Schwankungen hinausgehen, zu erwarten sind.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 18 in Verbindung mit Tabelle 19.

Der pU teilt Fragestellung 1 (siehe Abschnitt 3.1.1) zusätzlich in 2 Subpopulationen auf, die sich aus der unterschiedlichen Dosierung gemäß Fachinformation von Secukinumab [6] ergeben:

- a) erwachsene Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis sowie
- b) erwachsene Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis.

Für beide Subpopulationen weist der pU Patientenzahlen aus, deren Herleitung im Folgenden beschrieben wird.

In der Nutzenbewertung wurden für die Subpopulation a der Fragestellung 1 zudem Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5). Zu Anteilen dieser Teilpopulationen liegen im Dossier keine Angaben vor. Um die Anzahl der

Patientinnen und Patienten für Subpopulation a zu ermitteln, bestimmt der pU zunächst aus unterschiedlichen Quellen Anteile an Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet.

Einer multizentrischen RCT von McInnes et al. (2015) [86] mit 397 Studienteilnehmer entnimmt der pU einen Anteil von 24 % der Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die gleichzeitig an einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis erkrankt waren (gemessen anhand eines PASI > 10). Der pU weist einschränkend darauf hin, dass dieser Anteil eine Unterschätzung darstellt, da zur Bestimmung des Schweregrads der Plaque-Psoriasis nicht alle Kriterien gemäß der AWMF-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis vulgaris [87] herangezogen wurden.

Weitere Anteilswerte ermittelt der pU aus der GKV-Routinedatenanalyse, indem er die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Psoriasisdiagnose (gemäß ICD-10-Code L40.-) und – Behandlung zu den jeweiligen Patientenpopulationen, die eine csDMARD- (77 %), bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (84 %) erhielten oder eine aktive Psoriasis-Arthritis aufwiesen (39 %), ins Verhältnis setzt. Anschließend ermittelt er den Mittelwert dieser Anteile (56,04 %) sowie das Minimum und Maximum als Unter- und Obergrenze (24 % bis 84 %).

Multipliziert mit dem jeweiligen Basiswert bzw. der Unter- und Obergrenze der Patientenpopulation für Fragestellung 1 (25 096; 0 bis 42 082) (siehe Schritt 5 in Abschnitt 3.1.3) ermittelt der pU somit einen Basiswert von 14 063 sowie eine Spanne von 0 bis 35 350 Patientinnen und Patienten für Subpopulation a. Die Subpopulation b ermittelt der pU in analoger Vorgehensweise, indem er die berechneten Restanteile ( $100\% - 56,04\% = 43,96\%$ ;  $100\% - 84\% = 16\%$  bis  $100\% - 24\% = 76\%$ ) mit der Patientenpopulation für Fragestellung 1 multipliziert. Somit ermittelt er einen Basiswert von 11 034 und eine Spanne von 0 bis 32 012 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis.

### ***Bewertung des Vorgehens des pU***

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 B des Dossiers sowie öffentlich zugängliche Quellen dar. Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Patientenzahlen für die Subpopulationen a und b ist weitestgehend rechnerisch nachvollziehbar. Es bestehen jedoch einige rechnerische und methodische Unklarheiten, die im Folgenden erläutert werden.

Der Anteil von 24 %, die der pU aus der Publikation von McInnes et al. (2015) [86] entnimmt, ist mit Unsicherheit behaftet, weil – worauf der pU auch selbst hinweist – weitere Messinstrumente zur Definition der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis wie die Körperoberfläche oder der DLQI in diesem Anteil nicht berücksichtigt sind.

Die Ermittlung der Anteilswerte von 77 %, 84 % und 39 % ist auf Grundlage der Angaben in Modul 3 B nicht nachvollziehbar. Beispielsweise ist unklar, wie die Behandlung und Diagnose

der Psoriasis definiert ist und ob es sich bei Patientinnen und Patienten mit csDMARD- und bDMARD- oder tsDMARD-Therapie um jene mit aktiver Psoriasis-Arthritis handelt.

Insgesamt sind die vom pU ermittelten Anteilswerte aufgrund methodischer Mängel und der auf Grundlage der Angaben in Modul 3 B nicht nachvollziehbaren Ermittlung unsicher. Die berechneten Basiswerte und Spannen beziehen sich darüber hinaus auf die vom pU in Schritt 5 ermittelte Zielpopulation, welche als methodisch nicht korrekt hergeleitet bewertet wurde (siehe Bewertung zu Schritt 5 in Abschnitt 3.1.3).

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

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

Der pU stellt entsprechend der Festlegung des G-BA die Kosten für folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen dar:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben:
  - ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben:
  - der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Ustekinumab), gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat

Der pU legt seinen Berechnungen der Behandlungsdauern, der Verbräuche und der Kosten die jeweiligen Angaben der Erhaltungstherapie zugrunde. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Für Adalimumab führt der pU Kosten für 2 Präparate auf. Im Folgenden wird nur das wirtschaftlichste Präparat bewertet.

Für die Behandlung mit Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie werden ausschließlich die Kosten für die Wirkstärke von 50 mg pro Behandlungstag berücksichtigt, da diese Wirkstärke das wirtschaftlichste Präparat darstellt.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer basieren auf einer Berechnungsgrundlage von 365 Tagen pro Jahr, jeweils gerundet auf 2 Nachkommastellen.

Für Secukinumab und die zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [6,54,81,82,88-92] und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind weitgehend nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [6,54,81,82,88-92].

Laut Fachinformation wird Secukinumab [6] bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis mit einer Dosis von 150 mg verabreicht. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden. Bei Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder bei denjenigen, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen, wird Secukinumab in einer Dosis von 300 mg gegeben. Der pU setzt entsprechend einen Verbrauch von 150 mg bzw. 300 mg an. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.

Für die Berechnung des körperlsgewichtsabhängigen Verbrauchs von Infliximab [90] ermittelt der pU basierend auf Gewichtsangaben aus 13 Studien ein Durchschnittsgewicht von Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis in Deutschland von 85,85 kg. Wird hingegen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [93] von 77,0 kg zugrunde gelegt, so ergibt sich für Infliximab ein niedrigerer Verbrauch.

Für Golimumab setzt der pU einen Verbrauch sowohl für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von  $\leq 100$  kg (50 mg) als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht  $> 100$  kg (Dosiserhöhung auf 100 mg) an. Für Ustekinumab setzt der pU einen Verbrauch von 45 mg für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von  $\leq 100$  kg an. Er berücksichtigt zudem, dass laut Fachinformation bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht  $> 100$  kg alternativ 90 mg gegeben werden können. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [93] erfolgt die Bewertung dieser beiden Wirkstoffe ausschließlich basierend auf den Angaben der Fachinformation entsprechend einem Körpergewicht von  $\leq 100$  kg.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Secukinumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2020 wieder. Die Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [94]).

Für die Festbeträge von Etanercept, Infliximab und Methotrexat berücksichtigt der pU jeweils nicht den Herstellerrabatt.

Für Infliximab ergeben sich zudem geringere Arzneimittelkosten unter Berücksichtigung eines niedrigeren Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2).

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die vom pU angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

Für Secukinumab gibt der pU korrekt an, dass gemäß Fachinformation [6] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie anfallen.

Es fallen für Infliximab zusätzlich Kosten für Infusionstherapien (EBM-Ziffer: 02101) an, die der pU nicht veranschlagt.

Unter Berücksichtigung der täglichen bis 1-mal wöchentlichen Blutbildkontrollen gemäß Fachinformation von Methotrexat [92] entstehen höhere Kosten als vom pU angegeben.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Secukinumab mit 10 082,60 € bis 20 165,20 € und von Secukinumab + Methotrexat mit 10 191,44 € bis 20 409,12 € pro Patientin oder Patient. Die Angaben für Secukinumab entsprechen den Arzneimittelkosten und die Angaben für Methotrexat entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Jahrestherapiekosten für Secukinumab als Monotherapie sind plausibel. Die Arzneimittelkosten von Methotrexat sind aufgrund des vom pU nicht veranschlagten Herstellerrabatts überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind hingegen zu niedrig angesetzt. Insgesamt sind die Jahrestherapiekosten für Secukinumab + Methotrexat dennoch in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels sowie zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 20 in Abschnitt 4.4 dargestellt.

Die für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Ixekizumab und Ustekinumab ermittelten Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Jahrestherapiekosten von Infliximab beinhalten zusätzlich die Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Jahrestherapiekosten für Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Ixekizumab und Ustekinumab als Monotherapien sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Etanercept sind aufgrund des nicht veranschlagten Herstellerrabatts überschätzt.

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapien Certolizumab Pegol + Methotrexat, Golimumab + Methotrexat, Ixekizumab + Methotrexat und Ustekinumab + Methotrexat liegen

trotz des nicht berücksichtigten Herstellerrabatts bei Methotrexat in einer plausiblen Größenordnung.

Die Arzneimittelkosten für Infliximab sind aufgrund eines zu hoch angesetzten Verbrauchs sowie des nicht veranschlagten Herstellerrabatts überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind hingegen zu niedrig angesetzt, da der pU die Kosten für Infusionstherapien nicht berücksichtigt. Insgesamt sind somit die Jahrestherapiekosten für Infliximab als Monotherapie sowie für die Kombinationstherapie Infliximab + Methotrexat überschätzt.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU weist darauf hin, dass die Behandlung mit systemischen Therapien und Biologika sowohl im stationären als auch im ambulanten Versorgungsbereich erfolgt. Angesichts der üblichen Symptomatik der Indikation sei davon auszugehen, dass die Behandlung überwiegend ambulant erfolgt.

## **4 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

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

Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend gewesen ist.

### **4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben <sup>b, c</sup>	ein TNF-alpha-Antagonist ( <b>Adalimumab</b> oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Secukinumab allein bei Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> <li>▪ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt<sup>e</sup></li> </ul> Secukinumab in Kombination mit Methotrexat oder bei Patientinnen und Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
2	allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende bDMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben <sup>b</sup>	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt

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.

b. Gemäß G-BA umfasst die für die Fragestellungen 1 und 2 betrachtete Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene DMARD-Therapie nicht vertragen haben.

c. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

d. Der Zusatznutzen ergibt sich einzig aus einem Vorteil bei der Hautsymptomatik (PASI 100).

e. Je nach Datenkonstellation kann sich auch ein geringerer Nutzen für Secukinumab ergeben.

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; TNF: Tumornekrosefaktor

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Secukinumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben <sup>b, c</sup> (Fragestellung 1)	25 096 (0–42 082)	Die Ermittlung der vom pU angegebenen GKV-Zielpopulation ist methodisch nicht nachvollziehbar.
	davon bei Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die Secukinumab allein erhalten:	k. A.	Der pU gibt eine Anzahl von 14 063 (0–35 350) für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (Subpopulation a) an.
	Patientinnen und Patienten < 65 Jahre	k. A.	Hierzu finden sich keine Angaben in Modul 3 B.
	Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre	k. A.	
	davon Patientinnen und Patienten, die Secukinumab in Kombination mit Methotrexat erhalten oder bei Patientinnen und Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis	k. A.	Der pU gibt eine Anzahl von 11 034 (0–32 012) für Patientinnen und Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (Subpopulation b) an.  Die für die Subpopulationen a und b ermittelten Basiswerte sowie Spannen sind aufgrund von methodischen Mängeln nicht nachvollziehbar und damit unsicher.
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben <sup>b</sup> (Fragestellung 2)	6116 (0–19 252)	Der angegebene Basiswert sowie die Spanne sind unsicher.	

- a. Angabe des pU.  
 b. Gemäß G-BA umfasst die Zielpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene DMARD-Therapie nicht vertragen haben.  
 c. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe;  
 pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle)

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Secukinumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend gewesen ist <sup>b</sup> (Fragestellung 1 und 2)	10 082,60– 20 165,20 <sup>c</sup>	0	0	<b>10 082,60– 20 165,20<sup>c</sup></b>	Die Jahrestherapiekosten für Secukinumab als Monotherapie sind plausibel.
Secukinumab + Methotrexat	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend gewesen ist <sup>b</sup> (Fragestellung 1 und 2)	10 136,24– 20 353,92 <sup>c, d</sup>	55,20 <sup>d</sup>	0	<b>10 191,44– 20 409,12<sup>c</sup></b>	Die Jahrestherapiekosten von Secukinumab + Methotrexat liegen trotz überschätzter Arzneimittelkosten und zu niedrig angesetzter Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Methotrexat insgesamt in einer plausiblen Größenordnung.

Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle)

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
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Adalimumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend gewesen ist <sup>b</sup> (Fragestellung 1 und 2)	11 190,29	53,48	0	<b>11 243,77</b>	Die Jahrestherapiekosten für Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab und Ixekizumab als Monotherapien sind plausibel. Die Arzneimittelkosten für Infliximab sind überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind hingegen unterschätzt. Insgesamt sind die Jahrestherapiekosten für Infliximab als Monotherapie sowie Infliximab + Methotrexat überschätzt. Die Jahrestherapiekosten für Infliximab als Monotherapie und Infliximab + Methotrexat sind aufgrund überschätzter Arzneimittelkosten und trotz zu niedrig angesetzter Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Infliximab insgesamt überschätzt. Die Jahrestherapiekosten für Etanercept sind aufgrund des nicht veranschlagten Herstellerrabatts überschätzt. Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapien Certolizumab Pegol + Methotrexat, Golimumab + Methotrexat und Ixekizumab + Methotrexat liegen in einer plausiblen Größenordnung.
Certolizumab Pegol		19 257,75	53,48	0	<b>19 311,23</b>	
Certolizumab Pegol + Methotrexat		19 311,39– 19 446,47 <sup>d</sup>	108,68 <sup>d</sup>	0	<b>19 420,07– 19 555,15</b>	
Etanercept		17 915,29	32,40	0	<b>17 947,69</b>	
Golimumab		20 414,24 <sup>e</sup>	53,48	0	<b>20 467,72<sup>e</sup></b>	
Golimumab + Methotrexat		20 467,88– 20 602,96 <sup>d, e</sup>	108,68 <sup>d</sup>	0	<b>20 576,56– 24 145,16<sup>e</sup></b>	
Infliximab		22 164,17	358,97	462,77	<b>22 985,91</b>	
Infliximab + Methotrexat		22 217,81– 22 352,89 <sup>d</sup>	414,17 <sup>d</sup>	462,77	<b>23 094,75– 23 229,83</b>	
Ixekizumab		17 679,43	0	0	<b>17 679,43</b>	
Ixekizumab + Methotrexat		17 733,07– 17 868,15 <sup>d</sup>	55,20 <sup>d</sup>	0	<b>17 788,27– 17 923,35</b>	

Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehreseitige Tabelle)

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
Ustekinumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben <sup>f</sup> (Fragestellung 2)	20 974,68 <sup>e</sup>	32,10	0	<b>21 006,78<sup>e</sup></b>	Die Jahrestherapiekosten für Ustekinumab als Monotherapie und Ustekinumab + Methotrexat liegen in einer plausiblen Größenordnung.
Ustekinumab + Methotrexat		21 028,32– 21 163,40 <sup>d,e</sup>	87,30 <sup>d</sup>	0	<b>21 115,62– 21 250,71<sup>e</sup></b>	
<p>a. Angaben des pU.</p> <p>b. Eine DMARD-Therapie umfasst hierbei sowohl bDMARD-naive Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) als auch Patientinnen und Patienten, die eine bDMARD-Therapie erhalten haben (Fragestellung 2). Gemäß G-BA sind in den Fragestellungen 1 und 2 auch Patientinnen und Patienten umfasst, die eine vorangegangene DMARD-Therapie nicht vertragen haben.</p> <p>c. Spanne basierend auf Angaben der Fachinformation [6]. Untergrenze: Dosierung von 150 mg für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis; Obergrenze: Dosierung von 300 mg bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder unzureichendem Ansprechen auf TNF-alpha-Inhibitoren.</p> <p>d. Eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben des pU.</p> <p>e. Basierend auf Angaben der jeweiligen Fachinformationen von Golimumab [89] und Ustekinumab [91] entsprechend einem Körpergewicht von <math>\leq 100</math> kg.</p> <p>f. Gemäß G-BA umfasst die Zielpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene DMARD-Therapie nicht vertragen haben.</p> <p>bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>						

#### 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*
  - *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile von Cosentyx®*
  - *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*
  - *Latex-sensitiven Patienten.*
  - *Kindern unter 6 Jahren (Plaque-Psoriasis).*
  - *Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (andere Indikationen).*
  - *Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen. Es können daher keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.*
  - *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 ( $\geq 65$  Jahre) ist keine generelle Dosisanpassung erforderlich.*
- *Im Falle einer Überdosierung engmaschige Überwachung und Einleitung einer geeigneten symptomatischen Therapie.*
- *Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln*
  - *Lebendimpfstoffe sollten nicht verabreicht werden.*
  - *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. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis (EXCEED 1): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.09.2020 [Zugriff: 11.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745080>.
3. Novartis Pharma. A randomized, double-blind, active control, multicenter study to evaluate the efficacy at week 52 of subcutaneously administered secukinumab monotherapy compared with subcutaneously administered adalimumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.09.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-004477-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004477-32).
4. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2020; 395(10235): 1496-1505.
5. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8): 2665-2673.
6. Novartis Pharma. Cosentyx 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 08.2020 [Zugriff: 20.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Abbvie. Humira 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 08.2020 [Zugriff: 09.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(7): 965-969.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0. Köln: IQWiG; 2020. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf).
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 05.11.2020 [Zugriff: 06.11.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_DWA-Entwurf-fuer-Version-6-0\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-6-0_V1-0.pdf).

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ixekizumab (Psoriasis Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-14 [online]. 30.05.2018 [Zugriff: 22.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 631). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-14\\_Ixekizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-14_Ixekizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Psoriasis Arthritis): Addendum zum Auftrag A18-51; Auftrag A19-03 [online]. 01.02.2019 [Zugriff: 14.03.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 722). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-03\\_Tofacitinib\\_Addendum-zum-Auftrag-A18-51\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-03_Tofacitinib_Addendum-zum-Auftrag-A18-51_V1-0.pdf).
13. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2017 [online]. 10/2017. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-0011\\_S3\\_Therapie\\_Psoriasis-vulgaris\\_2017-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf).
14. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. 2004.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Psoriasis Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-51 [online]. 28.11.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 681). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-51\\_Tofacitinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-51_Tofacitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
16. Elsevier Health Analytics, Novartis Pharma. Analyseprotokoll, Retrospektive Analyse und Hochrechnung von Abrechnungsdaten der GKV zur Epidemiologie der Psoriasis Arthritis. 2019.
17. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25(1): 106-109.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl) [online]. [Zugriff: 27.10.2020]. URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=48543143&nummer=249&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=9311340](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=48543143&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=9311340).
19. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C, Psychos DN, Tympanidou M et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol* 2003; 30(12): 2641-2644.
20. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 98.

21. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiocchia G et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(4): 689-693.
22. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol* 2007; 36(1): 14-21.
23. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, Gislason GH, Gottlieb AB, Coates LC et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(9): 1591-1597.
24. Fernandez-Sueiro JL, Pinto JA, Pertega-Diaz S, Acasuso M, Herrero de Padura I. Prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis in a northern population of Spain. 2012.
25. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol* 2010; 39(4): 310-317.
26. Hoff M, Gulati AM, Romundstad PR, Kavanaugh A, Haugeberg G. Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in central Norway: data from the Nord-Trøndelag health study (HUNT). *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 60-64.
27. Jordan KP, Jöud A, Bergknut C, Croft P, Edwards JJ, Peat G et al. International comparisons of the consultation prevalence of musculoskeletal conditions using population-based healthcare data from England and Sweden. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 212-218.
28. Lofvendahl S, Theander E, Svensson A, Englund M, Turkiewicz A, Petersson I. The prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis in Sweden a health care register study. 2009.
29. Lofvendahl S, Theander E, Svensson A, Englund M, Turkiewicz A, Petersson I. Prevalence of doctor-diagnosed psoriasis and psoriatic arthritis in southern Sweden. 2012.
30. Love TJ, Gudbjornsson B, Gudjonsson JE, Valdimarsson H. Psoriatic arthritis in Reykjavik, Iceland: prevalence, demographics, and disease course. *J Rheumatol* 2007; 34(10): 2082-2088.
31. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebö B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in western Norway. *J Rheumatol* 2005; 32(10): 1918-1922.
32. Nossent JC, Gran JT. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scand J Rheumatol* 2009; 38(4): 251-255.
33. Ogdie A, Langan S, Love T, Haynes K, Shin D, Seminara N et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(3): 568-575.
34. Polyzoi M, Virhage M, Geale K, Anell B. The prevalence of plaque psoriasis, psoriatic arthritis and the overlap between them In Norway. *Value Health* 2016; 19(7): PA578.

35. Raciborski F, Sliwczynski A, Klak A, Kwiatkowska B, Brzozowska M, Tlustochowicz M. Prevalence of psoriatic arthritis and costs generated by treatment of psoriatic arthritis patients in the public health system - the case of Poland. *Reumatologia* 2016; 54(6): 278-284.
36. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. the MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(6): 819-828.
37. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(10): 1431-1435.
38. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, Pantelidou K, Vafiadou E, Garantziotou V et al. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. the ESORDIG study. *Clin Rheumatol* 2005; 24(6): 583-589.
39. Zlatkovic-Svenda MI, Stojanovic RM, Sipetic-Grujicic SB, Radak-Perovic MM, Damjanov NS, Guillemin F. Prevalence of spondyloarthritis in Serbia: a EULAR endorsed study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(10): 1940-1942.
40. Jacob C, Meier F, Neidhardt K, Jugl SM, Walker J, Braun S et al. Epidemiology and costs of psoriasis in Germany – a retrospective claims data analysis. *Value Health* 2016; 19(7): PA566.
41. Sewerin P, Brinks R, Schneider M, Haase I, Vordenbäumen S. Prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): 286-287.
42. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(6): 1939-1950.
43. Karanikolas GN, Koukli EM, Katsalira A, Arida A, Petrou D, Komninou E et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol* 2011; 38(11): 2466-2474.
44. Heiberg MS, Kaufmann C, Rodevand E, Mikkelsen K, Koldingsnes W, Mowinckel P et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(8): 1038-1042.
45. Baranauskaite A, Raffayová H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(4): 541-548.

46. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(8): 1368-1377.
47. Fraser AD, Van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(6): 859-864.
48. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Raewell VT. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol* 1995; 22(2): 241-245.
49. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Lioté F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1996; 35(7): 664-668.
50. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1995; 22(5): 894-898.
51. Clegg DO, Reda DJ, Meijas E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1996; 39(12): 2013-2020.
52. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L, Jubbs R, Felix-Davies D, Bacon PA. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1990; 29(1): 46-49.
53. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(10012): 2489-2498.
54. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Taltz (Stand: 06/2020).
55. Amgen Europe. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Otezla Filmtabletten (Stand: 04/2020).
56. Pfizer Europe. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) XELJANZ 5 mg / 10 mg Filmtabletten. (Stand: 01/2020).
57. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005; 52(4): 1227-1236.
58. Antoni C, Krueger GG, De Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(8): 1150-1157.

59. Fabbroni M, Cantarini L, Caso F, Costa L, Pagano VA, Frediani B et al. Drug retention rates and treatment discontinuation among anti-TNF-alpha agents in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in clinical practice. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 862969.
60. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GTD, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2007; 34(5): 1040-1050.
61. Glinborg B, Ostergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2011; 63(2): 382-390.
62. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60(4): 976-986.
63. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013; 382(9894): 780-789.
64. Jani M, MacPhie E, Rao C, Moore S, Mirjafari H, McLoughlin Y et al. Effectiveness of switching between biologics in psoriatic arthritis- results of a large regional survey. *Clin Med (Lond)* 2014; 14(1): 95-96.
65. Soubrier AS, Bele-Philippe P, Cortet B, Ramdane-Sebbane N, Bacle-Boutry MA, Lemeunier L et al. Treatment response, drug survival and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy in 193 patients with psoriatic arthritis: a twelve-year "real life" experience. *Joint Bone Spine* 2015; 82(1): 31-37.
66. Iannone F, Lopriore S, Bucci R, Scioscia C, Anelli MG, Notarnicola A et al. Two-year survival rates of anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis (PsA) patients with either polyarticular or oligoarticular PsA. *Scand J Rheumatol* 2015; 44(3): 192-199.
67. Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Exarchou SA, Alamanos Y, Tsifetaki N, Drosos AA. Sustained clinical response and high infliximab survival in psoriatic arthritis patients: a 3-year long-term study. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37(5): 293-298.
68. Haberhauer G, Strehblow C, Fasching P. Observational study of switching anti-TNF agents in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis versus rheumatoid arthritis. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160(9-10): 220-224.
69. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356(9227): 385-390.

70. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7): 2264-2272.
71. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(10): 3279-3289.
72. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs* 2014; 74(4): 423-441.
73. Mease PJ, Gottlieb AB, Van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(9): 1550-1558.
74. Mease PJ, Van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 79-87.
75. Mease P, Hall S, FitzGerald O, Van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017; 377(16): 1537-1550.
76. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester G-R et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10086): 2317-2327.
77. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6): 990-999.
78. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DP. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R52.
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apremilast: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-09 [online]. 13.05.2015 [Zugriff: 18.05.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 302). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-09\\_Apremilast\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-09_Apremilast_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).

80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-53 [online]. 10.03.2016 [Zugriff: 08.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 374). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-53\\_Secukinumab-neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-53_Secukinumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
81. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Idacio 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand: 12/2019).
82. Pfizer Europe. Fachinformation Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand: 11/2019).
83. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, De Wit M, McInnes I, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6): 700-712.
84. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B et al. The American college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36(6): 729-740.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) [online]. 16.08.2018 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3451/2018-08-16\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_nAWG\\_D-343\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3451/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_BAnz.pdf).
86. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386(9999): 1137-1146.
87. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2017. 2017.
88. UCB Pharma. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Cimzia 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02/2020).
89. Janssen Biologics. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Simponi 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand 04/2020).
90. Janssen Biologics. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 09/2019).
91. Janssen-Cilag. Fachinformation STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02/2020).

92. Hexal. Fachinformation MTX HEXAL Tabletten (Stand: 05/2018).

93. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).

94. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

**Anhang A – weitere Ergebnisse zum HAQ-DI**

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität – weitere Ergebnisse zum Endpunkt HAQ-DI) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>EXCEED</b>					
<b>Morbidität</b>					
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung $\geq 0,35$ )	110	67,60 <sup>a</sup> (61,45)	101	62,99 <sup>a</sup> (62,37)	0,99 [0,79; 1,23]; 0,896 <sup>b</sup>
<p>a. Aufgrund der multiplen Imputation fehlender Werte ergibt sich in der Regel keine ganze Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis.</p> <p>b. Kombinierung von RR, 95 %-KI und p-Wert jeweils über alle Imputationsdatensätze hinweg mittels der Regel von Rubin</p> <p>HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;            RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

## **Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Secukinumab N = 110	Adalimumab N = 101
<b>EXCEED</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	74 (67,3)	71 (70,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	62 (56,4)	48 (47,5)
Nasopharyngitis	25 (22,7)	12 (11,9)
Infektion der oberen Atemwege	8 (7,3)	10 (9,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	16 (14,5)	23 (22,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16 (14,5)	18 (17,8)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (10,0)	17 (16,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (12,7)	16 (15,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (11,8)	7 (6,9)
Untersuchungen	6 (5,5)	12 (11,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (9,1)	10 (9,9)
<p>a. Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version: k. A. in Modul 4 B; es wird davon ausgegangen, dass die MedDRA-Version 22.0 verwendet wurde (siehe hierzu [4]); SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Adalimumab

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Secukinumab N = 110	Adalimumab N = 101
<b>EXCEED</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</b>	1 (0,9)	3 (3,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (1,0)
Bandscheibenprotrusion	0 (0)	1 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	1 (1,0)
Paraesthesie	0 (0)	1 (1,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,9)	1 (1,0)
Palmoplantare Pustulose	1 (0,9)	0 (0)
Psoriasis	0 (0)	1 (1,0)
<p>a. MedDRA-Version: k. A. in Modul 4 B; es wird davon ausgegangen, dass die MedDRA-Version 22.0 verwendet wurde (siehe hierzu [4]); SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## **Anhang C – 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 der Beraterin 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](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Detert, Jacqueline	ja	ja	ja	nein	ja	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](http://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.

<b>Institution</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
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?