



IQWiG-Berichte – Nr. 1035

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

Addendum zum Auftrag A20-78

Addendum

Auftrag: A21-02
Version: 1.0
Stand: 28.01.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Secukinumab (Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen) – Addendum zum Auftrag A20-78

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.01.2021

Interne Auftragsnummer

A21-02

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ana Liberman
- Charlotte Guddat
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung.....	3
3 Literatur	5
Anhang A – Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse C der Studie CAIN457A2310 zu Woche 24 und 52.....	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept.....	6
Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept, Woche 24....	8
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept, Woche 52..	11
Tabelle 5: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept, Sensitivitätsanalyse C, Woche 24.....	14
Tabelle 6: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept, Sensitivitätsanalyse C, Woche 24.....	15
Tabelle 7: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept, Sensitivitätsanalyse C, Woche 24.....	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.01.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-78 (Secukinumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] Auswertungen der Studie CAIN457A2310 [3,4] zu verschiedenen Patientenpopulationen (Hauptanalyse sowie Sensitivitätsanalysen A bis C) zu Woche 52 vorgelegt.

Die Dossierbewertung A20-78 zu Secukinumab kam zu dem Ergebnis, dass die vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept nicht geeignet sind. Dies ist insbesondere darin begründet, dass in der vorgelegten Studie ein relevanter Anteil von eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Etanercept-Arm bei Nichtansprechen auf die Behandlung nicht optimal behandelt wurde bzw. die Etanercept-Behandlung nicht gemäß den Vorgaben der Fachinformation erfolgte [1].

In seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung [5] hat der pU weitere Auswertungen der Studie CAIN457A2310 zu Woche 24 und Woche 52 vorgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung folgender im Stellungnahmeverfahren nachgereichter oder im Dossier des pU vorliegender Daten beauftragt:

- Auswertungen der Studie CAIN457A2310 zu Woche 24
 - Gesamtpopulation (Hauptanalyse)
 - Sensitivitätsanalyse C
- Auswertungen der Studie CAIN457A2310 zu Woche 52
 - Gesamtpopulation (Hauptanalyse)
 - Sensitivitätsanalyse C

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die Studie CAIN457A2310 ist eine RCT, in der 2 unterschiedliche Secukinumab-Dosierungen (niedrige Dosis, hohe Dosis) mit Etanercept und Placebo verglichen werden. In die Studie wurden 162 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Eine systemische Therapie sollte nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers angezeigt sein, entweder weil die Patientinnen und Patienten auf topische Therapien, systemische Therapien oder Fototherapie nicht ausreichend angesprochen oder weil sie die beiden letztgenannten nicht vertragen hatten. Eine ausführliche Charakterisierung der Studie CAIN457A2310 ist der Dossierbewertung A20-78 zu entnehmen [1]. Dort finden sich auch Angaben zur nur teilweisen Abbildung der Anwendungsgebiete von Secukinumab und Etanercept durch die eingeschlossene Studienpopulation. Des Weiteren finden sich dort Angaben zum zulassungskonformen Einsatz der Secukinumab-Dosierung, die ausschließlich im Secukinumab-Arm mit „niedriger“ Dosis weitgehend den Angaben der Fachinformation entspricht.

In der Dossierbewertung A20-78 zu Secukinumab [1] wurde die fehlende Eignung der im Dossier des pU vorliegenden Daten zur Studie CAIN457A2310 begründet. So sind die vorgelegten Daten nicht für die Bewertung geeignet, weil in der Studie CAIN457A2310 die Etanercept-Behandlung im Vergleichsarm nicht gemäß den Vorgaben der Fachinformation erfolgte. Zum einen sieht die Fachinformation vor, dass die Behandlung bei Patientinnen und Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, abgebrochen werden sollte. Wie in der Dossierbewertung dargestellt, hat circa ein Drittel der Kinder und Jugendlichen im Etanercept-Arm (Gesamtpopulation) zu Woche 12 kein Ansprechen gemäß PASI 75 erreicht, aber 40 von 41 Patientinnen und Patienten haben die Behandlung mit Etanercept nach Abschluss der Induktionsphase nach 12 Wochen fortgesetzt. Damit wurden die Kinder und Jugendlichen ohne Ansprechen über die Woche 12 hinaus weiter mit Etanercept behandelt, anstatt auf eine andere, möglicherweise wirksamere Therapie zu wechseln. Allein aus diesem Grund sind die vorliegenden Daten der Studie CAIN457A2310 nicht geeignet, um die vorliegende Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten. Zum anderen erhielten die Kinder und Jugendlichen im Vergleichsarm Etanercept für 52 Wochen, obwohl gemäß Fachinformation die Behandlung für maximal 24 Wochen erfolgen sollte [6].

Weitere Limitationen der Studie betreffen unter anderem, wie in der Dossierbewertung dargelegt, einen Dosierfehler in den Wochen 13,14 und 15 in den primären Secukinumab-Armen.

Vorliegende Auswertungen zu Woche 24 und Woche 52

Die im Dossier vorliegenden und im Stellungnahmeverfahren vom pU nachgereichten Auswertungen zu Woche 52 sind aufgrund der in der Fachinformation beschriebenen Beschränkung der Behandlungsdauer von Etanercept auf 24 Wochen nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Weiterhin legt der pU in seiner Stellungnahme Auswertungen der Studie CAIN457A2310 zu Woche 24 vor. Auch diese Daten sind für die Bewertung nicht

verwertbar. Zwar wurden zu diesem Zeitpunkt die Patientinnen und Patienten mit Etanercept bezüglich der Dauer gemäß der Anforderung der Fachinformation behandelt. Jedoch wird das Problem der Weiterbehandlung mit Etanercept nach einem nicht hinreichenden Ansprechen zu Woche 12 bei einem relevanten Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit diesen Auswertungen nicht behoben. Allein aus diesem Grund sind die insgesamt vorliegenden Daten der Studie CAIN457A2310, sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 52, nicht geeignet, um die vorliegende Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten.

Auftragsgemäß werden die Ergebnisse der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse C der Studie CAIN457A2310 zu Woche 24 und 52 sowie entsprechende Patientencharakteristika in Anhang A dargestellt. Die dargestellten Auswertungen basieren auf den im Folgenden genannten Populationen und der Gegenüberstellung der genannten Studienarme:

- Hauptanalyse: Gesamtpopulation der jeweiligen Studienarme; primärer Secukinumab-Arm mit der (niedrigen) Dosierung gemäß Fachinformation vs. Etanercept-Arm
- Sensitivitätsanalyse C: jeweils Population, für die Etanercept aufgrund der Vorbehandlung zugelassen ist; primärer Secukinumab-Arm mit der (niedrigen) Dosierung gemäß Fachinformation vs. Etanercept-Arm

Als primäre Secukinumab-Arme wurden vom pU Interventionsarme der Studie CAIN457A2310 bezeichnet, in denen Secukinumab von Studienbeginn an verabreicht wurde. Die in die dargestellten Auswertungen eingeschlossenen Populationen sind in der Dossierbewertung zu Secukinumab A20-78 [1] ausführlich beschrieben.

2.1 Zusammenfassung

In der vom pU vorgelegten Studie CAIN457A2310 wurde ein relevanter Anteil von eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Etanercept-Arm bei Nichtansprechen auf die Behandlung nicht optimal behandelt bzw. erfolgte die Etanercept-Behandlung nicht gemäß den Vorgaben der Fachinformation [1]. Die vom pU vorgelegte Daten zur Studie CAIN457A2310 sind somit nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Daher ändert sich die Aussage zum Zusatznutzen von Secukinumab aus der Dossierbewertung A20-78 durch das vorliegende Addendum nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Secukinumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-78 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab (Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 08.12.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A20-78_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Novartis Pharma. Secukinumab (Cosentyx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/591/#dossier>.
3. Clinicaltrials.gov. NCT02471144 - Pediatric study in children and adolescents with severe plaque psoriasis (CAIN457A2310). Studienregistereintrag: clinicaltrials.gov [online]. 2020 [Zugriff: 05.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471144>.
4. E. U. Clinical Trials Register. 2014-005663-32 - Pediatric study in children and adolescents with severe plaque psoriasis (CAIN457A2310). Studienregistereintrag: EU Clinical Trials Register [online]. 2015 [Zugriff: 05.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005663-32.
5. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1004: Secukinumab (Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/591/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
6. Pfizer. Enbrel 25 mg [online]. 2020 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse C der Studie CAIN457A2310 zu Woche 24 und 52

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Hauptanalyse ^a		Sensitivitätsanalyse C ^b	
	Secukinumab N ^c = 40	Etanercept N ^c = 41	Secukinumab N ^c = 31	Etanercept N ^c = 26
CAIN457A2310				
Alter [Jahre], MW (SD)	13,7 (2,9)	13,5 (2,9)	13,5 (3,2)	13,5 (2,9)
Altersgruppe [Jahre], n (%)				
< 12	8 (20)	10 (24)	8 (26)	6 (23)
≥ 12	32 (80)	31 (76)	23 (74)	20 (77)
Geschlecht [w / m], %	68 / 33	61 / 39	71 / 29	62 / 38
Gewichtskategorie [kg], n (%)				
< 25	2 (5)	4 (10)	2 (7)	3 (12)
≥ 25 bis < 50	17 (43)	16 (39)	13 (42)	8 (31)
≥ 50	21 (53)	21 (51)	16 (52)	15 (58)
Abstammung, n (%)				
kaukasisch	34 (85)	30 (73)	27 (87)	20 (77)
schwarz	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
asiatisch	1 (3)	3 (7)	1 (3)	2 (8)
amerikanische Ureinwohner	3 (8)	8 (20)	1 (3)	4 (15)
andere	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
Region, n (%)				
Afrika	1 (3)	4 (10)	1 (3)	3 (12)
Amerika	4 (10)	8 (20)	2 (7)	4 (15)
Asien	7 (18)	5 (12)	7 (23)	3 (12)
Europa	28 (70)	24 (59)	21 (68)	16 (62)
Zeit seit Erstdiagnose der Plaque-Psoriasis [Jahre],				
MW (SD)	4,8 (4,3)	4,5 (3,7)	5,7 (4,4)	5,2 (4,3)
Median [Min; Max]	3,8 [0,3; 17,0]	3,9 [0,3; 14,0]	4,8 [0,3; 17,0]	4,0 [0,5; 14,0]
PASI zu Studienbeginn				
MW (SD)	27,6 (6,9)	28,4 (9,1)	28,1 (7,5)	29,3 (10,4)
Median [Min; Max]	25,6 [20,2; 48,0]	24,8 [20,1; 59,8]	25,2 [20,2; 48]	25,3 [20,1; 59,8]
BSA zu Studienbeginn				
MW (SD)	37,6 (13,9)	43,1 (19,6)	37,7 (15,1)	44,2 (23,0)
Median [Min; Max]	36,7 [12,0; 72,5]	37,7 [13,1; 90,5]	36,8 [12; 72,5]	34,0 [13,1; 90,5]
IGA mod 2011 zu Studienbeginn, n (%)				
3 (mittelschwere Erkrankung)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4 (schwere Erkrankung)	40 (100)	41 (100)	31 (100)	26 (100)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Hauptanalyse ^a		Sensitivitätsanalyse C ^b	
	Secukinumab N ^c = 40	Etanercept N ^c = 41	Secukinumab N ^c = 31	Etanercept N ^c = 26
Diagnose einer Psoriasis-Arthritis, n (%)	5 (13)	3 (7)	4 (13)	3 (12)
vorherige Psoriasis Behandlung, n (%)	40 (100)	41 (100)	31 (100)	26 (100)
vorherige systemische Therapie, n (%)	26 (65)	19 (46)	25 (81)	16 (62)
vorherige Fototherapie oder Fotochemotherapie, n (%)	17 (43)	21 (51)	16 (52)	19 (73)
vorherige topische Therapie, n (%)	32 (80)	38 (93)	23 (74)	23 (88)
Therapieversagen bei ≥ 1 systemischen Therapie oder Fototherapie oder Fotochemotherapie, n (%)	31 (78)	26 (63)	31 (100)	26 (100)
Therapieabbruch, n (%)				
während Induktionsphase				
ab Woche 0 bis Woche 12	1 (3)	1 (2)	1 (3)	0 (0)
während Erhaltungsphase				
ab Woche 12 bis Woche 24	0 (0)	4 (10)	0 (0)	3 (12)
ab Woche 12 bis Woche 52	1 (3)	6 (15)	1 (3)	5 (19)
Studienabbruch, n (%)				
während Induktionsphase				
ab Woche 0 bis Woche 12	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
während Erhaltungsphase				
ab Woche 12 bis Woche 24	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
ab Woche 12 bis Woche 52	0 (0)	2 (5)	0 (0)	1 (4)
a. primärer Secukinumab-Arm (Dosierung gemäß Fachinformation: < 50 kg KG: 75 mg; \geq 50 kg KG: 150 mg) vs. Etanercept-Arm (Gesamtpopulation)				
b. primärer Secukinumab-Behandlungsarm (Dosierung gemäß Fachinformation: < 50 kg KG: 75 mg; \geq 50 kg KG: 150 mg) vs. Etanercept-Arm, davon jeweils ausschließlich Patientinnen und Patienten, für die aufgrund ihrer Vorbehandlung Etanercept zugelassen ist				
BSA: Körperoberfläche; IGA mod: Investigator's global Assessment modified; KG: Körpergewicht; 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; w: weiblich				

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept, Woche 24 (mehrseitige Tabelle)

Studie (Zeitpunkt) Endpunktkategorie Endpunkt Auswertung	Secukinumab		Etanercept		Secukinumab vs. Etanercept
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert
CAIN457A2310 (Woche 24)					
Mortalität					
Gesamt mortalität					
Hauptanalyse ^b	40	0 (0)	41	0 (0)	–
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	0 (0)	26	0 (0)	–
Morbidität					
Remission (PASI 100)					
Hauptanalyse ^b	40	22,6 (56,5)	41	9,3 (22,6)	2,50 [1,32; 4,74]; 0,005
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	15,6 (50,3)	26	3,2 (12,5)	4,06 [1,33; 12,38]; 0,014
<i>ergänzend dargestellt</i>					
PASI 90					
Hauptanalyse ^b	40	33,8 (84,4)	41	19,6 (47,7)	1,77 [1,24; 2,52]; 0,002
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	24,8 (79,9)	26	10,5 (40,4)	1,98 [1,19; 3,29]; 0,009
PASI 75					
Hauptanalyse ^b	40	38,0 (94,9)	41	26,9 (65,6)	1,45 [1,14; 1,83]; 0,002
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	29,0 (93,5)	26	13,8 (53,1)	1,76 [1,20; 2,58]; 0,004
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
CDLQI (0 oder 1), ≤ 16 Jahre					
Hauptanalyse ^b	25	13,6 (54,2)	28	8,6 (30,6)	1,77 [0,90; 3,51]; 0,100
Sensitivitätsanalyse C ^c	19	9,6 (50,3)	17	3,0 (17,7)	2,85 [0,92; 8,77]; 0,068
<i>ergänzend dargestellt</i>					
CDLQI (0 oder 1), alle Altersgruppen ^d					
Hauptanalyse ^b	40	21,9 (54,9)	41	18,7 (45,5)	1,21 [0,77; 1,88]; 0,411
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	15,9 (51,4)	26	9,0 (34,5)	1,49 [0,79; 2,83]; 0,221

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept, Woche 24 (mehrseitige Tabelle)

Studie (Zeitpunkt) Endpunktkategorie Endpunkt Auswertung	Secukinumab		Etanercept		Secukinumab vs. Etanercept
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen^e					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Hauptanalyse ^b	40	29 (72,5)	41	30 (73,2)	–
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	21 (67,7)	26	20 (76,9)	–
SUEs					
Hauptanalyse ^b	40	2 (5,0)	41	5 (12,2)	0,41 [0,08; 1,99]; 0,432
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	2 (6,5)	26	5 (19,2)	0,34 [0,07; 1,59]; 0,228
Abbruch wegen UEs					
Hauptanalyse ^b	40	0 (0)	41	1 (2,4)	0,34 [0,01; 8,14]; > 0,999
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	0 (0)	26	1 (3,8)	0,28 [0,01; 6,63]; 0,456
Infektionen ^f (SOC, UEs)					
Hauptanalyse ^b	40	24 (60,0)	41	20 (48,8)	1,23 [0,82; 1,84]; 0,375
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	17 (54,8)	26	15 (57,7)	0,95 [0,60; 1,50]; > 0,999
Infektionen ^f (SOC, SUEs)					
Hauptanalyse ^b	40	1 (2,5)	41	0 (0)	3,07 [0,13; 73,28]; 0,494
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	1 (3,2)	26	0 (0)	2,53 [0,11; 59,63]; > 0,999
Tumore ^g (SMQ, UEs)					
Hauptanalyse ^b	40	0 (0)	41	0 (0)	–
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	0 (0)	26	0 (0)	–

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept, Woche 24 (mehrseitige Tabelle)

Studie (Zeitpunkt) Endpunktkategorie	Secukinumab		Etanercept		Secukinumab vs. Etanercept
Endpunkt Auswertung	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert
<p>a. Bei der Auswertung der Instrumente PASI und CDLQI wurden fehlende Werte mittels Multipler Imputation ersetzt; aufgrund der Multiplen Imputation fehlender Werte ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Ansprechern. Anzahl (Anteil %) ersetzter Werte pro Behandlungsarm (Secukinumab vs. Etanercept) bei</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ PASI <ul style="list-style-type: none"> - Hauptanalyse: 1 (2,5 %) vs. 4 (9,8 %) - Sensitivitätsanalyse C: 1 (3,2 %) vs. 3 (11,5 %) ▫ CDLQI <ul style="list-style-type: none"> - Hauptanalyse, ≤ 16 Jahre: 1 (4,0 %) vs. 1 (3,5 %) - Sensitivitätsanalyse C, ≤ 16 Jahre: 1 (5,3 %) vs. 0 (0 %) - Hauptanalyse: 2 (5,0 %) vs. 2 (4,9 %) - Sensitivitätsanalyse C: 2 (6,5 %) vs. 1 (3,8 %) <p>b. primärer Secukinumab-Behandlungsarm (Dosierung gemäß Fachinformation: < 50 kg KG: 75 mg; ≥ 50 kg KG: 150 mg) vs. Etanercept-Arm</p> <p>c. primärer Secukinumab-Behandlungsarm (Dosierung gemäß Fachinformation: < 50 kg KG: 75 mg; ≥ 50 kg KG: 150 mg) vs. Etanercept-Arm, davon ausschließlich Patientinnen und Patienten, für die aufgrund ihrer Vorbehandlung Etanercept zugelassen ist</p> <p>d. Der CDLQI ist nur für Kinder und Jugendliche bis 16 Jahren validiert. Auswertungen, die Daten der 16- bis 18-jährigen einschließen werden ergänzend dargestellt.</p> <p>e. Der pU legt Ergebnisse zu Endpunkten zu Nebenwirkungen einschließlich und abzüglich der krankheitsspezifischen Ereignisse vor. Welche Ereignisse der pU als krankheitsspezifisch erachtet ist im Modul 4 seines Dossiers dargestellt. Die Ergebnisse einschließlich und abzüglich der krankheitsspezifischen Ereignisse sind identisch.</p> <p>f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs).</p> <p>g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Maligne oder unspezifizierte Tumoren (SMQ, UEs).</p> <p>CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept, Woche 52 (mehrseitige Tabelle)

Studie (Zeitpunkt) Endpunktkategorie Endpunkt Auswertung	Secukinumab		Etanercept		Secukinumab vs. Etanercept
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert
CAIN457A2310 (Woche 52)					
Mortalität					
Gesamt mortalität					
Hauptanalyse ^b	40	0 (0)	41	0 (0)	–
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	0 (0)	26	0 (0)	–
Morbidität					
Remission (PASI 100)					
Hauptanalyse ^b	40	16,3 (40,7)	41	9,5 (23,2)	1,76 [0,88; 3,49]; 0,108
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	11,3 (36,4)	26	4,3 (16,5)	2,22 [0,81; 6,13]; 0,123
<i>ergänzend dargestellt</i>					
PASI 90					
Hauptanalyse ^b	40	30,6 (76,5)	41	21,9 (53,5)	1,43 [1,02; 2,02]; 0,041
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	23,6 (76,2)	26	13,5 (52,0)	1,47 [0,95; 2,26]; 0,082
PASI 75					
Hauptanalyse ^b	40	35,9 (89,8)	41	30,0 (73,1)	1,23 [0,98; 1,54]; 0,074
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	26,9 (86,8)	26	17,2 (66,3)	1,31 [0,95; 1,82]; 0,103
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
CDLQI (0 oder 1), ≤ 16 Jahre					
Hauptanalyse ^b	25	17,1 (68,6)	28	14,3 (51,0)	1,35 [0,84; 2,15]; 0,215
Sensitivitätsanalyse C ^c	19	12,1 (63,9)	17	6,6 (38,8)	1,65 [0,81; 3,39]; 0,170
<i>ergänzend dargestellt</i>					
CDLQI (0 oder 1), alle Altersgruppen ^d					
Hauptanalyse ^b	40	21,8 (54,6)	41	21,8 (53,3)	1,02 [0,68; 1,55]; 0,908
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	16,8 (54,3)	26	10,4 (40,0)	1,36 [0,75; 2,45]; 0,309

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept, Woche 52 (mehrseitige Tabelle)

Studie (Zeitpunkt) Endpunktkategorie Endpunkt Auswertung	Secukinumab		Etanercept		Secukinumab vs. Etanercept RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
Nebenwirkungen					
UEs ^e (ergänzend dargestellt)					
Hauptanalyse ^b	40	34 (85,0)	41	34 (82,9)	–
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	25 (80,6)	26	24 (92,3)	–
SUEs ^e					
Hauptanalyse ^b	40	3 (7,5)	41	5 (12,2)	0,62 [0,16; 2,40]; 0,712
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	3 (9,7)	26	5 (19,2)	0,50 [0,13; 1,91]; 0,448
Abbruch wegen UEs					
Hauptanalyse ^b	40	1 (2,5)	41	1 (2,4)	1,03 [0,07; 15,83]; > 0,999
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	1 (3,2)	26	1 (3,8)	0,84 [0,06; 12,76]; > 0,999
Infektionen ^f (SOC, UEs)					
Hauptanalyse ^b	40	30 (75,0)	41	27 (65,9)	1,14 [0,86; 1,51]; 0,467
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	21 (67,7)	26	19 (73,1)	0,93 [0,66; 1,30]; 0,774
Infektionen ^f (SOC, SUEs)					
Hauptanalyse ^b	40	1 (2,5)	41	0 (0)	3,07 [0,13; 73,28]; 0,494
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	1 (3,2)	26	0 (0)	2,53 [0,11; 59,63]; > 0,999
Tumore ^g (SMQ, UEs)					
Hauptanalyse ^b	40	0 (0)	41	0 (0)	–
Sensitivitätsanalyse C ^c	31	0 (0)	26	0 (0)	–

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept, Woche 52 (mehrseitige Tabelle)

Studie (Zeitpunkt) Endpunktkategorie Endpunkt Auswertung	Secukinumab		Etanercept		Secukinumab vs. Etanercept
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert
<p>a. Bei der Auswertung der Instrumente PASI und CDLQI wurden fehlende Werte mittels Multipler Imputation ersetzt; aufgrund der Multiplen Imputation fehlender Werte ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Ansprechern. Anzahl (Anteil) ersetzter Werte pro Behandlungsarm (Secukinumab vs. Etanercept) bei</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ PASI <ul style="list-style-type: none"> - Hauptanalyse: 1 (2,5 %) vs. 7 (17,1 %) - Sensitivitätsanalyse C: 1 (3,2 %) vs. 5 (19,2 %) ▫ CDLQI <ul style="list-style-type: none"> - Hauptanalyse, ≤ 16 Jahre: 1 (4,0 %) vs. 4 (14,3 %) - Sensitivitätsanalyse C, ≤ 16 Jahre: 1 (5,3 %) vs. 3 (17,6 %) - Hauptanalyse: 3 (7,5 %) vs. 6 (14,6 %) - Sensitivitätsanalyse C: 3 (9,7 %) vs. 4 (15,4 %) <p>b. primärer Secukinumab-Behandlungsarm (Dosierung gemäß Fachinformation: < 50 kg KG: 75 mg; ≥ 50 kg KG: 150 mg) vs. Etanercept-Arm</p> <p>c. primärer Secukinumab-Behandlungsarm (Dosierung gemäß Fachinformation: < 50 kg KG: 75 mg; ≥ 50 kg KG: 150 mg) vs. Etanercept-Arm, davon ausschließlich Patientinnen und Patienten, für die aufgrund ihrer Vorbehandlung Etanercept zugelassen ist</p> <p>d. Der CDLQI ist nur für Kinder und Jugendliche bis 16 Jahren validiert. Auswertungen, die Daten der 16- bis 18-jährigen einschließen werden ergänzend dargestellt.</p> <p>e. Der pU legt Ergebnisse zu Endpunkten zu Nebenwirkungen einschließlich und abzüglich der krankheitsspezifischen Ereignisse vor. Welche Ereignisse der pU als krankheitsspezifisch erachtet ist im Modul 4 seines Dossiers dargestellt. Die Ergebnisse einschließlich und abzüglich der krankheitsspezifischen Ereignisse sind identisch.</p> <p>f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs).</p> <p>g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Maligne oder unspezifizierte Tumoren (SMQ, UEs).</p> <p>CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 5: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept, Sensitivitätsanalyse C, Woche 24

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Secukinumab N = 31	Etanercept N = 26
CAIN457A2310		
Sensitivitätsanalyse C (Woche 24)		
Gesamtrate UEs	21 (67,7)	20 (76,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (54,8)	15 (57,7)
Nasopharyngitis	6 (19,4)	5 (19,2)
Pharyngitis	1 (3,2)	3 (11,5)
Oraler Herpes	1 (3,2)	3 (11,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (29,0)	4 (15,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (19,4)	8 (30,8)
Abdominalschmerz	2 (6,5)	4 (15,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (16,1)	5 (19,2)
Untersuchungen	3 (9,7)	5 (19,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (12,9)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (12,9)	1 (3,8)
Kopfschmerzen	4 (12,9)	1 (3,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassungen aus MedDRA übernommen		
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		

Tabelle 6: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept, Sensitivitätsanalyse C, Woche 24

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Secukinumab N = 31	Etanercept N = 26
SOC^b		
CAIN457A2310		
Sensitivitätsanalyse C (Woche 24)		
Gesamtrate SUEs	2 (6,5)	5 (19,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	3 (11,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 7: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Etanercept, Sensitivitätsanalyse C, Woche 24

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Secukinumab N = 31	Etanercept N = 26
SOC^a		
PT^a		
CAIN457A2310		
Sensitivitätsanalyse C (Woche 24)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	0 (0)	1 (3,8)
Untersuchungen	0 (0)	1 (3,8)
Leberenzym erhöht	0 (0)	1 (3,8)
a. MedDRA-Version 23.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen 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		