

IQWiG-Berichte – Nr. 374

**Secukinumab  
(neues Anwendungsgebiet) –  
Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A15-53  
Version: 1.0  
Stand: 10.03.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

14.12.2015

**Interne Auftragsnummer:**

A15-53

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

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

**ISSN: 1864-2500**

## Hintergrund

### Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2015 übermittelt.

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

### 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 dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Der Wirkstoff Secukinumab wurde für 2 neue Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Dokument enthält für jedes dieser Anwendungsgebiete ein Bewertungsmodul. In der nachfolgenden Tabelle werden die Anwendungsgebiete und das jeweils zugehörige Bewertungsmodul benannt.

Tabelle 1: Anwendungsgebiete und zugehörige Bewertungsmodule

Anwendungsgebiet	Bewertungsmodul
Psoriasis-Arthritis	I
Ankylosierende Spondylitis	II

Jedes Bewertungsmodul gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 jedes Bewertungsmoduls sind die wesentlichen Inhalte der Bewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt den Aufbau eines Bewertungsmoduls im Detail.

Tabelle 2: Erläuterungen zum Aufbau eines Bewertungsmoduls

<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 2.6	<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>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</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, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Bewertung</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 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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.

**Literatur**

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (67): 2262-2277.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf).

# **Secukinumab**

## **Bewertungsmodul I**

### **Psoriasis-Arthritis**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

In die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

**An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Thomas Kaiser
- Lars Beckmann
- Elke Hausner
- Beate Wieseler
- Min Zhou

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

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

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>I.v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>I.vi</b>
<b>I 1 Hintergrund</b> .....	<b>I.1</b>
<b>I 2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>I.2</b>
<b>I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>I.2</b>
<b>I 2.2 Fragestellung</b> .....	<b>I.4</b>
<b>I 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>I.4</b>
<b>I 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>I.5</b>
<b>I 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b> .....	<b>I.5</b>
<b>I 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>I.6</b>
<b>I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>I.7</b>
I 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3B, Abschnitt 3.1).....	I.7
I 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4B) .....	I.7
I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien .....	I.7
I 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	I.8
I 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	I.8
I 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung .....	I.8
I 2.7.2.3.2 Studienpool .....	I.9
I 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	I.9
I 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	I.9
I 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	I.9
I 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	I.10
I 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	I.10
I 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	I.10
I 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	I.10



I 2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	I.10
I 2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	I.10
I 2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	I.10
I 2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	I.10
I 2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	I.11
<b>I 3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>I.12</b>
<b>I 3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3B, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>I.12</b>
I 3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	I.12
I 3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	I.12
I 3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	I.12
I 3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	I.14
<b>I 3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>I.14</b>
I 3.2.1	Behandlungsdauer .....	I.14
I 3.2.2	Verbrauch .....	I.15
I 3.2.3	Kosten.....	I.15
I 3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	I.15
I 3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	I.16
I 3.2.6	Versorgungsanteile .....	I.16
<b>I 3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>I.16</b>
<b>I 4</b>	<b>Zusammenfassung der Bewertung.....</b>	<b>I.17</b>
<b>I 4.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet.....</b>	<b>I.17</b>
<b>I 4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>I.17</b>
<b>I 4.3</b>	<b>Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>I.18</b>
<b>I 4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>I.18</b>
<b>I 4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.19</b>
<b>I 5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>I.21</b>
<b>I Anhang A</b>	<b>– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) .....</b>	<b>I.22</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet aktive Psoriasis-Arthritis .....	I.3
Tabelle 2: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet aktive Psoriasis-Arthritis .....	I.6
Tabelle 3: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet aktive Psoriasis-Arthritis .....	I.17
Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	I.18
Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	I.18

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DMARDs	Disease-modifying anti-rheumatic Drugs (krankheitsmodifizierende Antirheumatika)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRI	Health Risk Institute
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, German Modification)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MTX	Methotrexat
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF	Tumornekrosefaktor

## **I 1 Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2015 übermittelt.

Der Wirkstoff Secukinumab ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul I enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets Psoriasis-Arthritis.

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen).

Die Bewertung wurde unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

## **I 2 Nutzenbewertung**

### **I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2015 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), im Vergleich zu einem TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), ggf. in Kombination mit MTX, als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### **Ergebnisse**

Der pU legt im Dossier keine Studien vor, die geeignet sind, Secukinumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab], ggf. in Kombination mit MTX), ein Zusatznutzen von Secukinumab ist nicht belegt.

Offen bleibt, ob ein indirekter Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung möglich gewesen wäre und ob sich aus einem solchen indirekten Vergleich ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten ließe.

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Da keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis vorgelegt wurde, ist ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab], ggf. in Kombination mit MTX) nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 1 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis dar.

Tabelle 1: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet aktive Psoriasis-Arthritis

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
allein oder in Kombination mit MTX bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist	TNF-alpha-Hemmer ( <b>Etanercept</b> oder <b>Adalimumab</b> oder <b>Infliximab</b> oder <b>Golimumab</b> ), ggf. in Kombination mit MTX	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. DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Dieses Ergebnis stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen von Secukinumab bei aktiver Psoriasis-Arthritis ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), im Vergleich zu einem TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), ggf. in Kombination mit MTX, als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.

Der pU folgt in seinem Dossier der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab], ggf. in Kombination mit MTX). Er beschränkt seine Aussagen zum Zusatznutzen dabei nicht auf eine der alternativen Vergleichstherapien. Zusätzlich unterscheidet der pU 3 Subpopulationen, wobei er für alle 3 Subpopulationen dieselbe zweckmäßige Vergleichstherapie wählt. Der Unterscheidung von 3 Subpopulationen wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht gefolgt (siehe auch Abschnitt I 2.7.1).

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## I 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Secukinumab (Stand zum 11.11.2015)
- bibliografische Recherche zu Secukinumab (letzte Suche am 06.10.2015)
- Suche in Studienregistern zu Secukinumab (letzte Suche am 05.10.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Secukinumab (letzte Suche am 11.01.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine relevante Studie.

Neben der Suche nach direkt vergleichenden Studien hat der pU nach eigenen Angaben die Durchführung mehrerer indirekter Vergleiche angestrebt, und zwar jeweils für die von ihm definierten Subpopulationen. Er gibt an, dass er hierfür unsystematische Literaturrecherchen durchgeführt hat. Diese unsystematischen Recherchen hätten gezeigt, dass nur limitierte Daten für einen indirekten Vergleich zur Verfügung stünden und insbesondere für die von ihm definierten Subpopulationen keine Daten aus Studien zur zweckmäßigen

Vergleichstherapie zur Verfügung stünden. Die Angaben des pU sind allerdings nicht überprüfbar, da er weder Einschlusskriterien für die unsystematische Recherche noch die Recherche selbst noch deren Ergebnis und die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen offen legt.

Der pU gibt des Weiteren an, dass er dennoch eine Netzwerk-Meta-Analyse durchgeführt habe und verweist dabei auf eine öffentlich nicht zugängliche Analyse [1]. Diese ist in Modul 4B des Dossiers nicht dokumentiert. Aus den vom pU in Modul 5 vorgelegten Unterlagen geht hervor, dass die Analyse nicht auf die vorliegende Nutzenbewertung ausgerichtet ist. So entsprechen die Einschlusskriterien (z. B. Vergleichstherapie, relevante Endpunkte, Studiendauer) nicht denjenigen, die der pU für die vorliegende Bewertung selbst definiert hat. Zudem ist die Analyse nicht aktuell (letztes Suchdatum September 2014).

Insgesamt bleibt daher offen, ob ein indirekter Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung möglich gewesen wäre und ob sich aus einem solchen indirekten Vergleich ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten ließe.

#### **I 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt im Dossier keine Studien vor, die geeignet sind, Secukinumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab], ggf. in Kombination mit MTX), ein Zusatznutzen von Secukinumab ist nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

#### **I 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Da keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis vorgelegt wurde, ist ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab], ggf. in Kombination mit MTX) nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 2 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis dar.



Tabelle 2: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet aktive Psoriasis-Arthritis

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
allein oder in Kombination mit MTX bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist	TNF-alpha-Hemmer ( <b>Etanercept</b> oder <b>Adalimumab</b> oder <b>Infliximab</b> oder <b>Golimumab</b> ), ggf. in Kombination mit MTX	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. DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Dieses Ergebnis stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen von Secukinumab bei aktiver Psoriasis-Arthritis ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

## **I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **I 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3B, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Das Anwendungsgebiet von Secukinumab für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Behandlung, allein oder in Kombination mit MTX, bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), ggf. in Kombination mit MTX, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU folgt dieser Festlegung. Er wählt keine der Alternativen aus, sondern macht Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der gesamten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Darüber hinaus unterscheidet der pU 3 Subpopulationen (Subpopulation A: Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis; Subpopulation B: Patienten, die unzureichend auf TNF-alpha-Hemmer ansprechen; Subpopulation C: alle übrigen Patienten). Für diese wählt er jeweils dieselbe zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU begründet die Unterscheidung mit unterschiedlichen Dosierungsangaben für Secukinumab in der Fachinformation [2]. Dies trifft jedoch nur teilweise zu (für die Subpopulationen A und B werden dieselben Dosierungsempfehlungen genannt). Zudem sind die vom pU genannten Subpopulationen A und B nicht disjunkt.

Unabhängig von der a-priori-Unterscheidung der 3 Subpopulationen könnten Untersuchungen sinnvoll sein, ob die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Secukinumab zwischen diesen 3 Populationen unterschiedlich sind. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist dies jedoch ohne Bedeutung, da der pU keine relevanten Daten vorgelegt hat, weder für das gesamte Anwendungsgebiet noch für die einzelnen Subpopulationen.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der gesamten vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und ohne A-priori-Unterscheidung von Subpopulationen.

### **I 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4B)**

#### **I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers. Diese werden um Informationen zu angestrebten indirekten Vergleichen in Abschnitt 4.2.5.6 von Modul 4B ergänzt.

### **Direkter Vergleich**

Der pU definiert als Ziel des Dossiers, den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen von Secukinumab zu bestimmen. Als Vergleichstherapie für den Einschluss von direkt vergleichenden Studien in die Nutzenbewertung benennt der pU die vom G-BA genannten Wirkstoffe Etanercept, Adalimumab, Infliximab und Golimumab. Da der pU keine relevanten direkt vergleichenden Studien für die Nutzenbewertung vorlegt, werden die weiteren Kriterien für den Studieneinschluss nicht kommentiert.

### **Indirekter Vergleich**

Neben der Suche nach direkt vergleichenden Studien hat der pU nach eigenen Angaben die Durchführung indirekter Vergleiche angestrebt. Aus Sicht des pU sind indirekte Vergleich im vorliegenden Fall nicht möglich, er benennt jedoch keine konkreten Einschlusskriterien für solche indirekten Vergleiche. Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen lässt sich nicht ableiten, dass indirekter Vergleiche nicht möglich sind (siehe auch Abschnitt I 2.3).

#### **I 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Die Angaben in den oben genannten Abschnitten werden nicht kommentiert, da für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab keine relevanten Daten vorliegen.

#### **I 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

##### **I 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

### **Studienliste des pU**

Es gibt keine Hinweise auf eine Unvollständigkeit der Studienliste.

### **Bibliografische Recherche**

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### **Suche in Studienregistern**

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### **Zusammenfassung**

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### **I 2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass keine Studie für einen direkten Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

Der pU führt auch keinen indirekten Vergleich auf Basis von RCT durch. Im Gegensatz zu den Ausführungen des pU lässt sich aus den vorgelegten Unterlagen jedoch nicht ableiten, dass ein solcher indirekter Vergleich nicht möglich wäre (siehe auch Abschnitt I 2.3).

#### **I 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Im Dossier des pU wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

#### **I 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Secukinumab herangezogen.

#### **I 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Secukinumab herangezogen.

### **I 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Secukinumab herangezogen.

### **I 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **I 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Im Dossier des pU liegt keine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise vor. Als Begründung gibt der pU an, dass solche Nachweise nicht vorliegen. Diese Begründung ist nachvollziehbar.

#### **I 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass kein Zusatznutzen für Secukinumab beansprucht wird, da keine Nachweise für einen Zusatznutzen vorliegen. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar. Offen bleibt allerdings, ob ein indirekter Vergleich auf Basis von RCT möglich gewesen wäre und ob sich hieraus ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben hätte.

#### **I 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **I 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Secukinumab eingesetzt.

##### **I 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Secukinumab herangezogen.

##### **I 2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

#### **I 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Im Dossier wurden keine relevanten Studien vorgelegt und daher auch keine Surrogatendpunkte verwendet.

### **I 3 Kosten der Therapie**

#### **I 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3B, Abschnitt 3.2)**

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

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

Der pU stellt die Psoriasis-Arthritis nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Secukinumab ist allein oder in Kombination mit Methotrexat angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist [2].

##### **I 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 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis sowohl anstelle eines TNF- $\alpha$ -Inhibitors als auch nach Versagen oder bei Unverträglichkeit dieser Biologika.

##### **I 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Der pU gibt an, dass zur Prävalenz und Inzidenz der aktiven Psoriasis-Arthritis nur begrenzt Literatur zur Verfügung steht. Neben einzelnen Literaturquellen verwendet er daher eine von ihm beauftragte GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institutes (HRI) zur Bestimmung der Zielpopulation [3,4].

Die Zielpopulation wird in mehreren Schritten hergeleitet:

###### **1) Anzahl der Patienten mit Psoriasis-Arthritis**

Zunächst bestimmt der pU die Prävalenz der Psoriasis-Arthritis. Es wurde eine nach Alters- und Geschlechtsangaben vom Statistischen Bundesamt stratifizierte Stichprobe mit 2 818 157 Versicherten aus der HRI-Forschungsdatenbank identifiziert. Diese Personen waren zwischen 2007 und 2012 durchgehend versichert oder sind nach 2009 verstorben. Aus der GKV-Routinedatenanalyse ergeben sich laut pU 8048 Patienten, die an Psoriasis-Arthritis (ICD-10-GM L40.5) erkrankt waren. Das heißt, 8048 Patienten aus der Stichprobe hatten im Zeitraum 2007 bis 2010 mindestens eine Diagnose zur Psoriasis-Arthritis (ICD-10-GM L40.5).

###### **2) Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis $\geq$ 18 Jahre**

Auf Grundlage der GKV-Routinedatenanalyse gibt der pU für über 18-Jährige an, dass 99,991 % der Patienten mit Psoriasis-Arthritis erwachsen sind.

- 3) Anzahl der Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die im Jahr 2010 eine Diagnose aufweisen

Der pU ermittelt 5957 Patienten in der Stichprobe, die eine dokumentierte Diagnose mit Psoriasis-Arthritis (ICD-10-GM L40.5) im Jahr 2010 und mindestens eine Diagnose zwischen 2007 und 2009 hatten. Diese Patienten definiert er als Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis. Dies entspricht einem Anteil der aktiven Psoriasis-Arthritis von 74,02 % an den Patienten mit Psoriasis-Arthritis.

- 4) Anteil der Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD angesprochen haben

Auf Grundlage der GKV-Routinedatenanalyse weist der pU 2 Werte aus: 10,79 %, die mit Biologika behandelt sowie 41,93 %, die mit DMARD behandelt wurden. Den Anteil von 10,79 % hält der pU für eine Unterschätzung, da Patienten, die nicht auf DMARD angesprochen haben, auch ein weiteres DMARD erhalten können und nicht auf ein Biologikum wechseln müssen. Den Anteil von 41,93 % hält der pU für eine Überschätzung, da auch Patienten einbezogen werden, die auf DMARD ansprechen.

Der pU zitiert 2 Publikationen, in denen der Anteil des unzureichenden Ansprechens auf DMARD berichtet wird: 41,10 % [5] und 42,20 % [6]. Da in diesen Studien nur Patienten eingeschlossen wurden, die mit DMARD behandelt wurden, liefern sie keine Angaben darüber, wie viele der Patienten mit Psoriasis-Arthritis in der gesamten Population ein DMARD erhalten. Daher multipliziert der pU die Abbruchraten aus den Studien mit dem Anteil aus der GKV-Routinedatenanalyse (41,93 %). Daraus ergeben sich jeweils 17,23 % und 17,69 % der Patienten, die auf unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD angesprochen haben. Anschließend bildet der pU einen Mittelwert aus diesen 4 Anteilen (10,79 %, 41,93 %, 17,23 % und 17,69 %) und gibt 21,91 % mit der Spanne 10,79 % bis 41,93 % an.

Unter Berücksichtigung der 69 803 000 GKV-Versicherten weist der pU 32 317 (15 915 bis 61 839) Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

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

Der pU beschreibt die einzelnen Schritte bei der Ermittlung der Zielpopulation transparent. Jedoch lässt es sich das methodische Vorgehen an einigen Stellen nicht vollständig nachvollziehen.

Im Schritt 1 wird für die Psoriasis-Arthritis ICD-10-GM L40.5 (S. 36 Modul 3B) verwendet. An einer anderen Stelle werden aber die ICD-10-GM Codes L40.5, M07.0\*-M07.3\*, M09.0\* (S. 35 Modul 3B) benannt. Somit ist es unklar, welche Diagnose(n) letztlich für die Auswertung verwendet wurde(n). Zudem ist unklar, ob die Diagnosesicherheit berücksichtigt wurde.



Die Personen in der Auswertungsstichprobe waren zwischen 2007 und 2012 durchgehend versichert oder sind nach 2009 verstorben. Bei den Personen, die 2010 verstorben sind, handelt es sich um zensierte Daten. Die Zensierung wird nicht berücksichtigt.

Es ist nicht nachvollziehbar, warum bei der Auswertungsstichprobe ein anderer Zeitpunkt als zu Ermittlung der Prävalenz (2007 bis 2010) betrachtet wird. Würden hier dieselben Zeiträume betrachtet ist davon auszugehen, dass die neu ermittelte Prävalenz geringer ist. Dies hat jedoch keine Auswirkung auf die Größe der Zielpopulation.

Wie der pU bereits in Schritt 4 diskutiert, kann der untere Wert der Spanne eine Unterschätzung und der obere Wert hingegen eine Überschätzung darstellen. Die Mittelwertbildung in diesem Schritt ist aber nachvollziehbar.

Insgesamt ist die Herleitung der Zielpopulation nachvollziehbar, jedoch ist die angegebene Anzahl der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU geht davon aus, dass sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz der aktiven Psoriasis-Arthritis in den nächsten Jahren steigen. Gründe können eine verbesserte Diagnostik und / oder der demografische Wandel sein.

#### **I 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt I 2.5 zu entnehmen.

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

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

##### **I 3.2.1 Behandlungsdauer**

Secukinumab (+ Methotrexat), Etanercept, Adalimumab, Infliximab (+ Methotrexat) und Golimumab (+ Methotrexat) sind kontinuierlich zu verabreichen. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für die Arzneimittel Secukinumab und Golimumab entsprechen den Fachinformationen. Im Gegensatz dazu entsprechen die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für die Arzneimittel Adalimumab, Methotrexat, Etanercept und Infliximab nicht den Fachinformationen.

Adalimumab wird jede zweite Woche verabreicht. Daraus leitet der pU ab, dass Adalimumab 26,1-mal per annum verabreicht wird. Dies ist nicht nachvollziehbar, da Adalimumab 26-mal per annum bei 52 Wochen per annum verabreicht wird.

Methotrexat wird einmal wöchentlich verabreicht. Daraus leitet der pU ab, dass Methotrexat 51,1-mal per annum verabreicht wird. Dies ist nicht nachvollziehbar, da Methotrexat 52-mal per annum bei 52 Wochen per annum verabreicht wird.

Etanercept wird 2-mal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg verabreicht. Daraus leitet der pU ab, dass Etanercept 103,3- bzw. 51,1-mal per annum verabreicht wird. Dies ist nicht nachvollziehbar, da Etanercept 104- bzw. 52-mal per annum bei 52 Wochen per annum verabreicht wird.

Infliximab wird alle 8 Wochen verabreicht. Daraus leitet der pU ab, dass Infliximab 6,6-mal per annum verabreicht wird. Dies ist nicht nachvollziehbar, da Infliximab 6,5-mal per annum bei 52 Wochen per annum verabreicht wird.

### **I 3.2.2 Verbrauch**

Für Secukinumab, Methotrexat und Infliximab sehen die Fachinformationen eine anfängliche Auftitrierung bzw. Anfangsdosierung vor. Der pU macht ausschließlich Angaben zum Verbrauch ab dem zweiten Jahr in der Erhaltungstherapie.

Die Angaben des pU zum Verbrauch für die Arzneimittel Secukinumab und Golimumab entsprechen den Fachinformationen. Im Gegensatz dazu entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch für die Arzneimittel Methotrexat, Adalimumab, Etanercept und Infliximab aufgrund der nicht korrekt angenommenen Behandlungsdauer nicht den Fachinformationen.

Des Weiteren wird Infliximab in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht (5 mg/kg). Der pU rechnet mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 84,67 kg. Dies ist nicht nachvollziehbar. Der Mikrozensus von 2013 gibt ein Durchschnittsgewicht von 76,3 kg an [7].

### **I 3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Secukinumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2015 wieder.

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

Der pU macht ausschließlich Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ab dem zweiten Jahr in der Erhaltungstherapie.

Die vom pU angegebenen Kosten sind weitestgehend nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen.

Für Infliximab fällt ein Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung an [8]. Die Kosten der Hilfstaxe werden dargestellt.

Eine Berücksichtigung einer monatlichen Konsiliarpauschale für die Inspektion der Mundhöhle und des Rachens bei Methotrexat ist nicht nachvollziehbar.

### **I 3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Secukinumab als Monotherapie, für Secukinumab in Kombination mit Methotrexat, für Etanercept als Monotherapie, für Adalimumab als Monotherapie, für Golimumab als Monotherapie und für Golimumab in Kombination mit Methotrexat sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu Jahrestherapiekosten pro Patient für Infliximab als Monotherapie und für Infliximab in Kombination mit Methotrexat stellen eine Überschätzung dar, da der Verbrauch aufgrund des zu hoch angesetzten durchschnittlichen Körpergewichts zu hoch angesetzt wird (siehe Abschnitt I 4.4).

### **I 3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass in 5 Jahren ca. 2882 GKV-Patienten mit Secukinumab behandelt werden.

### **I 3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Insgesamt ist die Herleitung der Zielpopulation nachvollziehbar, jedoch ist die angegebene Anzahl der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Secukinumab, Etanercept, Adalimumab und Golimumab sind in der Größenordnung plausibel. Für Infliximab stellen die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient eine Überschätzung dar, da der Verbrauch zu hoch angesetzt wird.

## I 4 Zusammenfassung der Bewertung

### I 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist“.

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

Tabelle 3 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 3: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet aktive Psoriasis-Arthritis

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
allein oder in Kombination mit MTX bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist	TNF-alpha-Hemmer ( <b>Etanercept</b> oder <b>Adalimumab</b> oder <b>Infliximab</b> oder <b>Golimumab</b> ), ggf. in Kombination mit MTX	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. DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>	Kommentar
Secukinumab	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	32 317 (15 915–61 839)	Insgesamt ist die Herleitung der Zielpopulation nachvollziehbar, jedoch ist die angegebene Anzahl der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
a: Angaben des pU DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € <sup>a</sup>	Kommentar
Secukinumab	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	10 719,72–21 439,44	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Secukinumab (+Methotrexat), Etanercept, Adalimumab und Golimumab (+Methotrexat) sind in der Größenordnung plausibel. Für Infliximab (+Methotrexat) stellen die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient eine Überschätzung dar, da der Verbrauch zu hoch angesetzt wird.
Secukinumab + Methotrexat		10 886,26–21 731,69	
Etanercept		21 015,90–21 242,05	
Adalimumab		21 510,16	
Infliximab		29 605,36	
Infliximab + Methotrexat		29 771,90–29 897,61	
Golimumab		20 075,90	
Golimumab + Methotrexat		20 242,44–20 368,15	
a: Angaben des pU DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatika; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### **I 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 weitere Anpassung präsentiert.

*„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung unterscheiden sich zwischen den Anwendungsgebieten PsA und AS nicht.*

*Novartis verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich aus den im RMP angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Aus dem Anhang Iib des EPAR ergeben sich keine die Fachinformation 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. Applikation auf betroffene Hautpartien ist zu vermeiden. Selbstapplikation durch Patienten ist nach ausreichender Schulung und Feststellung der Eignung möglich.*
- *Nach Auslassen einer Dosis, nächste Dosis so bald wie möglich injizieren und den Zeitpunkt der weiteren Injektionen mit dem behandelnden Arzt besprechen.*
- *Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung erwogen werden.*
- *Gegenanzeigen*
  - o Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile von Cosentyx®*
  - o Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose)*
  - *Bei chronischer oder rezidivierender Infektion in der Vorgeschichte mit Vorsicht anwenden. Bei Zeichen oder Symptomen einer möglichen Infektion sollten die Patienten ärztlichen Rat einholen. Bei schwerwiegenden Infektionen 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.*

- *Die Verschreibung bei Patienten mit Morbus Crohn sollte vorsichtig erfolgen und die Behandlung engmaschig überwacht werden.*
- *Bei anaphylaktischen oder schwerwiegenden allergischen Reaktionen Behandlung sofort abbrechen und geeignete Therapie initiieren.*
- *Es liegen keine ausreichenden Informationen vor zur Anwendung bei*
  - o Latex-sensitiven Patienten*
  - o Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren*
  - o Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen. Es können daher keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.*
  - o schwangeren Frauen. Anwendung bei Schwangeren daher vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und mindestens 20 Wochen nach der Behandlung zuverlässig verhüten.*
- *Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund potenzieller unerwünschter Reaktionen sind das 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*
  - o Lebendimpfstoffe sollten nicht verabreicht werden.*
  - o Bei Behandlung mit Cytochrom-P450-Substraten mit engem therapeutischem Index, bei denen die Dosis individuell angepasst wird, sollte bei Initiierung einer Cosentyx®-Therapie ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.“*

## I 5 Literatur

1. Novartis Pharma. Systematic literature review and meta-analysis of efficacy in the treatment of psoriatic arthritis [unveröffentlicht]. 2015.
2. Novartis Pharma. Cosentyx 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 11.2015 [Zugriff: 22.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Health Risk Institute, Elsevier Health Analytics. Analyse der Versorgung von Versicherten mit Psoriasis: eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von GKV-Routinedaten; Ergebnistabellen [unveröffentlicht]. 2013.
4. Health Risk Institute, Elsevier Health Analytics. Analyse der Versorgung von Versicherten mit Psoriasis: eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von GKV-Routinedaten; Studienprotokoll [unveröffentlicht]. 2013.
5. 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.
6. Clegg DO, Reda DJ, Mejias 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.
7. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 22.02.2016]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile).
8. Spitzenverband Bund der Krankenkassen, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen; Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015 [online]. 01.10.2015 [Zugriff: 22.02.2016]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage\\_3\\_der\\_Hilfstaxe\\_Stand\\_01102015.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf).



## **I Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

In die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

### **Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. 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; Institution</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Kunz, Hans-Detlev; Deutscher Psoriasis Bund e. V.	Nein	Nein / Nein	Nein / Nein	Ja / Nein	Ja	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

# **Secukinumab**

## **Bewertungsmodul II**

### **Ankylosierende Spondylitis**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

In die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

**An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Thomas Kaiser
- Lars Beckmann
- Elke Hausner
- Beate Wieseler
- Min Zhou

**Schlagwörter:** Secukinumab, Spondylitis Ankylosans, Nutzenbewertung

**Keywords:** Secukinumab, Spondylitis – Ankylosing, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>II.v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>II.vi</b>
<b>II 1 Hintergrund</b> .....	<b>II.1</b>
<b>II 2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>II.2</b>
<b>II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>II.2</b>
<b>II 2.2 Fragestellung</b> .....	<b>II.4</b>
<b>II 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>II.4</b>
<b>II 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>II.5</b>
<b>II 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b> .....	<b>II.5</b>
<b>II 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>II.6</b>
<b>II 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>II.7</b>
II 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3C, Abschnitt 3.1) .....	II.7
II 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4C) .....	II.7
II 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien .....	II.7
II 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse .....	II.8
II 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	II.8
II 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung .....	II.8
II 2.7.2.3.2 Studienpool.....	II.9
II 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	II.9
II 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	II.9
II 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	II.9
II 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	II.9
II 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	II.9
II 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	II.9
II 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	II.10

II 2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	II.10
II 2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	II.10
II 2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	II.10
II 2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	II.10
II 2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	II.10
<b>II 3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.11</b>
II 3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ....	II.11
II 3.1.2	Therapeutischer Bedarf.....	II.11
II 3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	II.11
	Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten .....	II.12
II 3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
<b>II 3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 C, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>II.13</b>
II 3.2.1	Behandlungsdauer .....	II.13
II 3.2.2	Verbrauch .....	II.13
II 3.2.3	Kosten.....	II.13
II 3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 3.2.6	Versorgungsanteile .....	II.14
<b>II 3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 4</b>	<b>Zusammenfassung der Bewertung.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 4.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 4.3</b>	<b>Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II Anhang A</b>	<b>– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) ...</b>	<b>II.20</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet aktive ankylosierende Spondylitis.....	II.3
Tabelle 2: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet aktive ankylosierende Spondylitis.....	II.6
Tabelle 3: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet aktive ankylosierende Spondylitis.....	II.15
Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	II.15
Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	II.16



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRI	Health Risk Institute
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, German Modification)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF	Tumornekrosefaktor

## II 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2015 übermittelt.

Der Wirkstoff Secukinumab ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul II enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets Ankylosierende Spondylitis.

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen).

Die Bewertung wurde unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

## **II 2 Nutzenbewertung**

### **II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2015 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zu einem TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) bei erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### **Ergebnisse**

Der pU legt im Dossier keine Studien vor, die geeignet sind, Secukinumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab]), ein Zusatznutzen von Secukinumab ist nicht belegt.

Offen bleibt, ob ein indirekter Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung möglich gewesen wäre und ob sich aus einem solchen indirekten Vergleich ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten ließe.

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Da keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis vorgelegt wurde, ist ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab]) nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 1 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis dar.

Tabelle 1: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet aktive ankylosierende Spondylitis

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	TNF-alpha-Hemmer ( <b>Etanercept</b> oder <b>Adalimumab</b> oder <b>Infliximab</b> oder <b>Golimumab</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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Dieses Ergebnis stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen von Secukinumab bei aktiver ankylosierender Spondylitis ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## II 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zu einem TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Der pU folgt in seinem Dossier der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab]). Er beschränkt seine Aussagen zum Zusatznutzen dabei nicht auf eine der alternativen Vergleichstherapien.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## II 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Secukinumab (Stand zum 11.11.2015)
- bibliografische Recherche zu Secukinumab (letzte Suche am 07.10.2015)
- Suche in Studienregistern zu Secukinumab (letzte Suche am 05.10.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Secukinumab (letzte Suche am 11.01.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine relevante Studie.

Neben der Suche nach direkt vergleichenden Studien hat der pU nach eigenen Angaben die Durchführung eines indirekten Vergleichs angestrebt. Er gibt an, dass er hierfür eine unsystematische Literaturrecherche durchgeführt hat. Diese unsystematische Recherche habe gezeigt, dass nur limitierte Daten für einen indirekten Vergleich zur Verfügung stünden und auf Grund der Heterogenität (verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien) der Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapien ein Vergleich mit Secukinumab nicht methodisch korrekt dargestellt werden könnten. Die Angaben des pU sind allerdings nicht überprüfbar, da er weder Einschlusskriterien für die unsystematische Recherche noch die Recherche selbst noch deren Ergebnis und die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen offen legt.

Der pU gibt des Weiteren an, dass er dennoch eine Netzwerk-Meta-Analyse durchgeführt habe und verweist dabei auf eine öffentlich nicht zugängliche Analyse [1]. Diese ist in Modul 4C des Dossiers nicht dokumentiert. Aus den vom pU in Modul 5 vorgelegten Unterlagen geht hervor, dass die Analyse nicht auf die vorliegende Nutzenbewertung ausgerichtet ist. So entsprechen die Einschlusskriterien (z. B. Vergleichstherapie, relevante Endpunkte, Studiendauer) nicht denjenigen, die der pU für die vorliegende Bewertung selbst definiert hat. Zudem ist die Analyse nicht aktuell (letztes Suchdatum Januar 2015).

Insgesamt bleibt daher offen, ob ein indirekter Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung möglich gewesen wäre und ob sich aus einem solchen indirekten Vergleich ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten ließe.

## **II 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt im Dossier keine Studien vor, die geeignet sind, Secukinumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab]), ein Zusatznutzen von Secukinumab ist nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **II 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Da keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis vorgelegt wurde, ist ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab]) nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 2 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis dar.

Tabelle 2: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet aktive ankylosierende Spondylitis

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	TNF-alpha-Hemmer ( <b>Etanercept</b> oder <b>Adalimumab</b> oder <b>Infliximab</b> oder <b>Golimumab</b> )	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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Dieses Ergebnis stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen von Secukinumab bei aktiver ankylosierender Spondylitis ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## II 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

## **II 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **II 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3C, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3C (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Das Anwendungsgebiet von Secukinumab für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU folgt dieser Festlegung. Er wählt keine der Alternativen aus, sondern macht Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der gesamten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der gesamten vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **II 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4C)**

#### **II 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4C (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers. Diese werden um Informationen zu einem angestrebten indirekten Vergleich in Abschnitt 4.2.5.6 von Modul 4C ergänzt.

#### **Direkter Vergleich**

Der pU definiert als Ziel des Dossiers, den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen von Secukinumab zu bestimmen. Als Vergleichstherapie für den Einschluss von direkt vergleichenden Studien in die Nutzenbewertung benennt der pU die vom G-BA genannten Wirkstoffe Etanercept, Adalimumab, Infliximab und Golimumab. Da der pU keine relevanten direkt vergleichenden Studien für die Nutzenbewertung vorlegt, werden die weiteren Kriterien für den Studieneinschluss nicht kommentiert.

#### **Indirekter Vergleich**

Neben der Suche nach direkt vergleichenden Studien hat der pU nach eigenen Angaben die Durchführung eines indirekten Vergleichs angestrebt. Aus Sicht des pU ist ein indirekter Vergleich im vorliegenden Fall nicht möglich, er benennt jedoch keine konkreten Einschlusskriterien für einen solchen indirekten Vergleich. Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen lässt sich nicht ableiten, dass ein indirekter Vergleich nicht möglich ist (siehe auch Abschnitt II 2.3).



## **II 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4C (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Die Angaben in den oben genannten Abschnitten werden nicht kommentiert, da für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab keine relevanten Daten vorliegen.

## **II 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

### **II 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4C (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Studienliste des pU**

Es gibt keine Hinweise auf eine Unvollständigkeit der Studienliste.

#### **Bibliografische Recherche**

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

#### **Suche in Studienregistern**

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

#### **Zusammenfassung**

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials

Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### **II 2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4C (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass keine Studie für einen direkten Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

Der pU führt auch keinen indirekten Vergleich auf Basis von RCT durch. Im Gegensatz zu den Ausführungen des pU lässt sich aus den vorgelegten Unterlagen jedoch nicht ableiten, dass ein solcher indirekter Vergleich nicht möglich wäre (siehe auch Abschnitt II 2.3).

#### **II 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Im Dossier des pU wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

#### **II 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Secukinumab herangezogen.

#### **II 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Secukinumab herangezogen.

#### **II 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Secukinumab herangezogen.

#### **II 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **II 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Im Dossier des pU liegt keine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise vor. Als Begründung gibt der pU an, dass solche Nachweise nicht vorliegen. Diese Begründung ist nachvollziehbar.

#### **II 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass kein Zusatznutzen für Secukinumab beansprucht wird, da keine Nachweise für einen Zusatznutzen vorliegen. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar. Offen bleibt allerdings, ob ein indirekter Vergleich auf Basis von RCT möglich gewesen wäre und ob sich hieraus ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben hätte.

#### **II 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **II 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Secukinumab eingesetzt.

##### **II 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Secukinumab herangezogen.

##### **II 2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

##### **II 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Im Dossier wurden keine relevanten Studien vorgelegt und daher auch keine Surrogatendpunkte verwendet.

## **II 3 Kosten der Therapie**

### **II 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)**

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

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

Der pU stellt die ankylosierende Spondylitis nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben [2].

#### **II 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 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis sowohl anstelle eines TNF- $\alpha$ -Inhibitors als auch nach Versagen oder bei Unverträglichkeit dieser Biologika.

#### **II 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Neben einzelnen Literaturquellen verwendet er eine von ihm beauftragte GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institutes (HRI) zur Bestimmung der Zielpopulation [3].

Die Zielpopulation wird in mehreren Schritten hergeleitet:

##### **1) Anzahl der Patienten mit ankylosierender Spondylitis**

Zunächst bestimmt der pU die Prävalenz der ankylosierenden Spondylitis. Grundlage bildet eine Stichprobe mit 3 653 926 Versicherten aus der HRI-Forschungsdatenbank. Diese umfasst Personen, die zwischen 2011 und 2014 durchgehend versichert und nicht verstorben waren und die Krankenkasse nicht gewechselt haben. Aus der GKV-Routinedatenanalyse ergeben sich laut pU 13 423 Patienten, die an ankylosierender Spondylitis (ICD-10-GM M45) erkrankt waren. Das heißt, 13 423 Patienten aus der Stichprobe hatten im Zeitraum 2011 bis 2014 mindestens eine Diagnose im Krankenhaussektor und / oder 2 gesicherte Diagnosen im ambulanten Sektor zur ankylosierenden Spondylitis (ICD-10-GM M45). 13 423 Patienten entsprechen einem Anteil der ankylosierenden Spondylitis von 0,37 %.

Der pU zitiert mehrere Publikationen [4-8] mit Angaben über die Prävalenz der ankylosierenden Spondylitis im europäischen Raum. Diese Angaben liegen zwischen 0,01 % (in Litauen) und 0,37 % (in Italien) (vgl. Tabelle 3-9, S. 35 Modul 3 C im Dossier). Des Weiteren wird in der deutschen Leitlinie die Prävalenz in Höhe von 0,3 % bis 0,5 % geschätzt

[9]. Daher hält der pU den Anteil der ankylosierenden Spondylitis von 0,37 % aus der beauftragten GKV-Routinedatenanalyse für plausibel.

- 2) Anzahl der Patienten von  $\geq 18$  Jahren mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die im Jahr 2014 eine Diagnose aufweisen

Anhand der GKV-Routinedatenanalyse ermittelt der pU 11 150 Patienten  $\geq 18$  Jahren, die eine dokumentierte Diagnose mit ankylosierender Spondylitis (ICD-10-GM M45) im Jahr 2014 hatten. Diese Patienten definiert er als Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis.

- 3) Anzahl der Patienten, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben

Auf Grundlage der GKV-Routinedatenanalyse weist der pU 2 Zahlen aus: 1143, die in der Stichprobe mit Biologika behandelt sowie 5095, die in der Stichprobe mit mindestens einem nichtsteroidalen Antirheumatikum behandelt wurden und bei denen im selben Quartal eine Diagnose mit ankylosierender Spondylitis dokumentiert wurde. Die Zahl 1143 hält der pU für eine Unterschätzung, da es auch Patienten gibt, die ein Biologikum erhalten können, aber noch nicht erhalten haben. Die Zahl 5095 hält der pU sowohl für eine Überschätzung, da Patienten einbezogen werden, die auf eine konventionelle Therapie ansprechen als auch für eine Unterschätzung, da Patienten, die ohne Rezept ein nichtsteroidales Antirheumatikum erhalten haben, nicht in den GKV-Routinedaten enthalten sind.

Hochgerechnet auf Deutschland weist der pU 22 031 bis 98 204 Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

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

Der pU geht bei der Ermittlung der Zielpopulation nachvollziehbar und plausibel vor, die einzelnen Schritte beschreibt er transparent. Es fehlt die Darstellung, ob die zugrunde gelegte Stichprobe repräsentativ ist. Gerade bei einer Abhängigkeit der Häufigkeit der Diagnose vom Geschlecht ist dies von hoher Relevanz. Neben den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse nutzt der pU Angaben aus der Literatur. Dabei werden die Annahmen, die mit hoher Unsicherheit behaftet sind, ausführlich diskutiert und mit Angabe einer Spannweite berücksichtigt.

Wie der pU bereits in Schritt 3 diskutiert, stellt der untere Wert der Spannweite eine Unterschätzung dar. Beim oberen Wert liegt eine Unsicherheit vor, insofern sind eine Überschätzung wie auch Unterschätzung möglich.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU geht davon aus, dass sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz der aktiven ankylosierenden Spondylitis in den nächsten Jahren konstant bleiben.

### **II 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt II 2.5 zu entnehmen.

### **II 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

#### **II 3.2.1 Behandlungsdauer**

Secukinumab, Etanercept, Adalimumab, Infliximab und Golimumab sind kontinuierlich zu verabreichen. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für die Arzneimittel Secukinumab und Golimumab entsprechen den Fachinformationen. Im Gegensatz dazu entsprechen die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für die Arzneimittel Adalimumab, Etanercept und Infliximab nicht den Fachinformationen.

Adalimumab wird jede zweite Woche verabreicht. Daraus leitet der pU ab, dass Adalimumab 26,1-mal per annum verabreicht wird. Dies ist nicht nachvollziehbar, da Adalimumab 26-mal per annum bei 52 Wochen per annum verabreicht wird.

Etanercept wird 2-mal wöchentlich 25 mg oder 1-mal wöchentlich 50 mg verabreicht. Daraus leitet der pU ab, dass Etanercept 103,3- bzw. 51,1-mal per annum verabreicht wird. Dies ist nicht nachvollziehbar, da Etanercept 104- bzw. 52-mal per annum bei 52 Wochen per annum verabreicht wird.

Infliximab wird alle 6 bis 8 Wochen verabreicht. Daraus leitet der pU ab, dass Infliximab 6,6- bis 8,7-mal per annum verabreicht wird. Dies ist nicht nachvollziehbar, da Infliximab 6,5-mal bis 8,7-mal per annum bei 52 Wochen per annum verabreicht wird.

#### **II 3.2.2 Verbrauch**

Für Secukinumab und Infliximab sehen die Fachinformationen eine anfängliche Auftitrierung bzw. Anfangsdosierung vor. Der pU macht ausschließlich Angaben zum Verbrauch ab dem zweiten Jahr in der Erhaltungstherapie.

Die Angaben des pU zum Verbrauch für die Arzneimittel Secukinumab und Golimumab entsprechen den Fachinformationen. Im Gegensatz dazu entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch für die Arzneimittel Adalimumab, Etanercept und Infliximab aufgrund der fehlerhaften Behandlungsdauer nicht den Fachinformationen.

#### **II 3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Secukinumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2015 wieder.

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

Der pU macht ausschließlich Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ab dem zweiten Jahr in der Erhaltungstherapie.

Die vom pU angegebenen Kosten sind weitestgehend nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen.

Für Infliximab fällt ein Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung an [10]. Die Kosten der Hilfstaxe werden dargestellt.

### **II 3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Secukinumab, Etanercept, Adalimumab, Infliximab und Golimumab sind in der Größenordnung plausibel (siehe Abschnitt II 4.4).

### **II 3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass in 5 Jahren ca. 3501 GKV-Patienten mit Secukinumab behandelt werden.

### **II 3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist mit einer Unsicherheit behaftet, aber in ihrer Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Secukinumab, Etanercept, Adalimumab, Infliximab und Golimumab sind in der Größenordnung plausibel.

## II 4 Zusammenfassung der Bewertung

### II 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben“.

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

Tabelle 3 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 3: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet aktive ankylosierende Spondylitis

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	TNF-alpha-Hemmer ( <b>Etanercept</b> oder <b>Adalimumab</b> oder <b>Infliximab</b> oder <b>Golimumab</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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>	Kommentar
Secukinumab	Erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.	22 031–98 204	Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet, aber in der Größenordnung plausibel.
<p>a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			



## II 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € <sup>a</sup>	Kommentar
Secukinumab	Erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.	10 719,72	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Secukinumab, Etanercept, Adalimumab, Infliximab und Golimumab sind in der Größenordnung plausibel.
Etanercept		21 015,90–21 242,05	
Adalimumab		21 510,16	
Infliximab		23 853,20–31 435,85	
Golimumab		20 075,90	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## II 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 weitere Anpassung präsentiert.

*„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung unterscheiden sich zwischen den Anwendungsgebieten PsA und AS nicht.*

*Novartis verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich aus den im RMP angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Aus dem Anhang Iib des EPAR ergeben sich keine die Fachinformation 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. Applikation auf betroffene Hautpartien ist zu vermeiden. Selbstapplikation durch Patienten ist nach ausreichender Schulung und Feststellung der Eignung möglich.*

- *Nach Auslassen einer Dosis, nächste Dosis so bald wie möglich injizieren und den Zeitpunkt der weiteren Injektionen mit dem behandelnden Arzt besprechen.*
- *Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung erwogen werden.*
- *Gegenanzeigen*
  - o Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile von Cosentyx®*
  - o Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose)*
    - *Bei chronischer oder rezidivierender Infektion in der Vorgeschichte mit Vorsicht anwenden. Bei Zeichen oder Symptomen einer möglichen Infektion sollten die Patienten ärztlichen Rat einholen. Bei schwerwiegenden Infektionen 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.*
    - *Die Verschreibung bei Patienten mit Morbus Crohn sollte vorsichtig erfolgen und die Behandlung engmaschig überwacht werden.*
    - *Bei anaphylaktischen oder schwerwiegenden allergischen Reaktionen Behandlung sofort abbrechen und geeignete Therapie initiieren.*
    - *Es liegen keine ausreichenden Informationen vor zur Anwendung bei*
      - o Latex-sensitiven Patienten*
      - o Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren*
      - o Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen. Es können daher keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.*
      - o schwangeren Frauen. Anwendung bei Schwangeren daher vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und mindestens 20 Wochen nach der Behandlung zuverlässig verhüten.*
  - *Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund potenzieller unerwünschter Reaktionen sind das 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*
  - o Lebendimpfstoffe sollten nicht verabreicht werden.*
  - o Bei Behandlung mit Cytochrom-P450-Substraten mit engem therapeutischem Index, bei denen die Dosis individuell angepasst wird, sollte bei Initiierung einer Cosentyx®-Therapie ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.“*

## II 5 Literatur

1. Novartis Pharma. Systematic literature review and meta-analysis of efficacy in the treatment of ankylosing spondylitis [unveröffentlicht]. 2015.
2. Novartis Pharma. Cosentyx 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 11.2015 [Zugriff: 22.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Xcenda, Elsevier Health Analytics. Claims data analysis among patients with AS (ankylosing spondylitis) for the AMNOG value dossier in Germany: report [unveröffentlicht]. 2015.
4. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2005; 53(6): 850-855.
5. Exarchou S, Lindstrom U, Askling J, Eriksson JK, Forsblad-d'Elia H, Neovius M et al. The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study. *Arthritis Res Ther* 2015; 17(1): 118.
6. Geirsson AJ, Eyjolfsdottir H, Bjornsdottir G, Kristjansson K, Gudbjornsson B. Prevalence and clinical characteristics of ankylosing spondylitis in Iceland: a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(3): 333-340.
7. 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.
8. Sliwczynski A, Raciborski F, Klak A, Brzozowska M, Czeleko T, Kwiatkowska B et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in Poland and costs generated by AS patients in the public healthcare system. *Rheumatol Int* 2015; 35(8): 1361-1367.
9. Kiltz U, Braun J. Langfassung zur S3-Leitlinie "Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen" [online]. 11.2013 [Zugriff: 22.02.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-0031\\_S3\\_Axiale\\_Spondyloarthritis\\_Morbus\\_Bechterew\\_2013-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-0031_S3_Axiale_Spondyloarthritis_Morbus_Bechterew_2013-11.pdf).
10. Spitzenverband Bund der Krankenkassen, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen; Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015 [online]. 01.10.2015 [Zugriff: 22.02.2016]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage\\_3\\_der\\_Hilfstaxe\\_Stand\\_01102015.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf).

## II Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

In die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

### Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. 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.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Hammel, Ludwig; Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew (DVMB)	Nein	Nein / Nein	Nein / Nein	Nein / Nein	Ja	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?