

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Secukinumab (Cosentyx[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 C

aktive AS

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	9
4.2 Methodik.....	11
4.2.1 Fragestellung.....	11
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	12
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	14
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	14
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	14
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	16
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	17
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	18
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	19
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	19
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	20
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	20
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	22
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	22
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	23
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	26
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	26
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	26
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	28
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	31
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	32
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	34
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	35
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	36
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	38
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	39
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	39
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	39

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	39
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	40
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	40
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	40
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	43
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	44
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	44
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	44
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	45
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	45
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	46
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	47
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	47
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	47
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	48
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	48
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	48
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	49
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	49
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	49
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	49
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	50
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	51
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	51
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	51
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	51
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	52
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	53
4.7	Referenzliste.....	54
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	55
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	60
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	63
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	65
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	73
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	9
Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	12
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	27
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	31
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	37
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	40
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	41
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	41
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	42
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	42
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	45
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	45
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	46

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	48
Tabelle 4-24: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	50
Tabelle 4-25 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>	73
Tabelle 4-26 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	77

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AS	Ankylosierende Spondylitis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
etc.	et cetera
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gem.	gemäß
ggf.	gegebenenfalls
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
i. v.	intravenös
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
MTC	Mixed Treatment Comparison
n oder N	Anzahl
PD	pharmakodynamisch
PK	pharmakokinetisch
RCT	Randomized Controlled Trial
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
VerfO	Verfahrensordnung
W	Woche

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier sollen der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Secukinumab (Cosentyx[®]) bei erwachsenen Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, bewertet werden (1).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) benannt (2).

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit sowie Lebensqualität auf Grundlage der Evidenz randomisierter, kontrollierter, klinischer Studien zwischen Secukinumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	Erwachsene Patienten ohne aktive AS Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die bisher keine konventionelle Therapie erhalten haben Kinder
Intervention	Secukinumab	Keine Intervention mit Secukinumab
Vergleichstherapie	Etanercept oder Adalimumab, oder Infliximab oder Golimumab	Kein Vergleich gegen die genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Endpunkte	Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Keine der genannten Endpunkte
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen
Studientyp	RCT	Keine RCT (Tierstudien; PK-Studien; PD-Studien; Bioäquivalenz-Studien; nicht-interventionelle Studien)
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (eine der Folgenden: systematische Reviews und Metaanalysen in den letzten 5 Jahren, Vollpublikation, Ergebnisse aus einem Studienbericht oder Studienregister)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse (alle anderen als unter den Einschlusskriterien genannten)

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

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden, entfällt die Beschreibung der Aussagekraft der Nachweise (siehe auch Abschnitt 4.2.5.6).

Informationssynthese und Analyse

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden, entfällt die Beschreibung der Informationssynthese und Analyse.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden, entfällt die Beschreibung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden, wird kein medizinischer Zusatznutzen beansprucht.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Mit dem vorliegenden Dossier sollen der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Secukinumab (Cosentyx[®]) bei erwachsenen Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, bewertet werden (1).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) benannt (2).

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit sowie Lebensqualität auf Grundlage der Evidenz randomisierter kontrollierter klinischer Studien zwischen Secukinumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es wurden keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung von direkter Evidenz

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

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	Erwachsene Patienten ohne aktive AS Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die bisher keine konventionelle Therapie erhalten haben Kinder	Anwendungsgebiet von Secukinumab gemäß Fachinformation (1)
Intervention	Secukinumab	Keine Intervention mit Secukinumab	Gegenstand der Nutzenbewertung
Vergleichstherapie	Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab	Kein Vergleich gegen die genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien	Niederschrift zum Beratungsgespräch zur Beratungsanforderung 2015-B-086 (2) Erfüllung der Anforderungen für eine zweckmäßige Vergleichstherapie nach § 6 Verfo (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Endpunkte	Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Keine der genannten Endpunkte	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Absatz 2 VerfO Unerwünschte Ereignisse zur Schadensabwägung (3)
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Niederschrift zum Beratungsgespräch zur Beratungsanforderung 2013-B-080 (4) Hinweis der ICH Expert Working Group (5)
Studientyp	RCT	Keine RCT (Tierstudien; PK-Studien; PD-Studien; Bioäquivalenz-Studien; nicht-interventionelle Studien)	Gem. § 5 Absatz 3 VerfO
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (eine der Folgenden: systematische Reviews und Metaanalysen in den letzten 5 Jahren, Vollpublikation, Ergebnisse aus einem Studienbericht oder Studienregister)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse (alle anderen als unter den Einschlusskriterien genannten)	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche OVID durchgeführt und zusätzlich in Pubmed (Suchzeitpunkt: 07.10.2015). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Die Literaturrecherche in der Datenbank Pubmed wurde durchgeführt, um aktuelle Publikationen, die in den anderen Datenbanken gegebenenfalls noch nicht eingepflegt wurden, in der Recherche identifizieren zu können. Daher wurde für die Datenbank Pubmed eine zeitliche Einschränkung vorgenommen (Publikationen ab 2015). Für alle anderen Datenbanken wurde keine zeitliche Einschränkung vorgenommen. Die zeitlichen Angaben von MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (MEDLINE ab 1946, EMBASE ab 1974, Cochrane Central Register of Controlled Trials ab 1991), der abgesucht wurde. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), ICTRP und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden, entfällt die Beschreibung der Aussagekraft der Nachweise.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden, entfällt die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden, entfällt die Beschreibung der Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, so dass die Beschreibung dieser entfällt.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden, wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, so dass die Beschreibung dieser entfällt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, so dass die Beschreibung dieser entfällt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

In der von Novartis durchgeführten Zulassungsstudie (MEASURE2) wurde die Wirksamkeit von Secukinumab bei zwei Patientenpopulationen untersucht. Dabei konnte die Wirksamkeit von Secukinumab sowohl bei anti-TNF naiven Patienten als auch bei solchen Patienten, die eine anti-TNF Therapie aufgrund von Unwirksamkeit oder Intoleranz abgebrochen haben, gezeigt werden.

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Da momentan kein direkter Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung steht, wurde durch unsystematische Literaturrecherche ein indirekter Vergleich angestrebt. Die Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapien beziehen sich fast ausschließlich auf die Gruppe der TNF- α naiven Patienten. Für die Patientengruppe mit einer TNF- α -Vorbehandlung stehen für die bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien nur limitiert Daten zur Verfügung, da die meisten Studien diese Patientenpopulation nicht enthalten. Darüber hinaus konnte auf Grund der Heterogenität (verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien) der Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapien ein Vergleich mit Secukinumab nicht methodisch korrekt dargestellt werden.

Dennoch führte Novartis 2015 eine Netzwerk-Meta-Analyse durch, die Secukinumab mit den TNF- α -Inhibitoren Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab und Certolizumab Pegol vergleicht. Dabei wurden relevante Studien anhand einer systematischen Literaturrecherche selektiert. Für die Analyse wurden von 60 selektierten Publikationen 11 Studien und 34 sekundäre Publikationen eingeschlossen. Zusätzlich zur oben dargestellten Limitierung der Darstellung der Patientenpopulation waren die meisten Endpunkte nur zu Woche 12 auswertbar, da zu diesem Zeitpunkt aus ethischen Gründen ein Wechsel der Patienten mit Placebo auf Verum stattfand. In dieser Zeitspanne zeigte Secukinumab insgesamt eine gute Wirksamkeit in Vergleich zu den anderen Therapien (6).

Da die Langzeit-Effektivität auf Grund der Limitierung der Daten nicht untersuchbar war, werden die Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analyse hier nicht im Detail dargestellt und auf deren Basis auch kein Zusatznutzen beansprucht. Die detaillierte Analyse ist in Modul 5 hinterlegt (siehe Quelle (6) im Ordner Volltexte unter Dateien für Modul 4).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
CAIN457A2209 (NCT00809159)	Nein	Ja	abgeschlossen	28 W	Secukinumab 10 mg/ kg i.v. (W0 und W3) Placebo
CAIN457F2305 (NCT01358175) MEASURE1	Ja	Ja	abgeschlossen	104 W	Secukinumab 10 mg/kg i.v./75 mg s.c. Secukinumab 10 mg/kg i.v./150 mg s.c. Placebo
CAIN457F2305E1 (NCT01863732) MEASURE1 ext	Nein	Ja	laufend	260 W	Secukinumab 75 mg, s.c. Secukinumab 150 mg, s.c.
CAIN457F2310 (NCT01649375) MEASURE2	Ja	Ja	laufend	206 W	Secukinumab 75 mg, s.c. Secukinumab 150 mg, s.c. Placebo
CAIN457F2314 (NCT02008916) MEASURE3	Nein	Ja	laufend	156 W	Secukinumab 10 mg/kg i.v./150 mg s.c., Secukinumab 10 mg/kg i.v./300 mg s.c., Placebo, i.v., s.c./Secukinumab, s.c.
CAIN457F2320 (NCT02159053) MEASURE4	Ja	Ja	laufend	104 W	Secukinumab 150 mg, s.c. (mit Aufdosierung W0-4), Secukinumab 150 mg, s.c. (ohne Aufdosierung W0-4), Placebo/Secukinumab 150 mg s. c.
W: Wochen					

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

Stand der Information: 11.11.2015

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CAIN457A2209	andere Vergleichstherapie
CAIN457F2305	andere Vergleichstherapie
CAIN457F2305E1	andere Vergleichstherapie
CAIN457F2310	andere Vergleichstherapie
CAIN457F2314	andere Vergleichstherapie
CAIN457F2320	andere Vergleichstherapie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

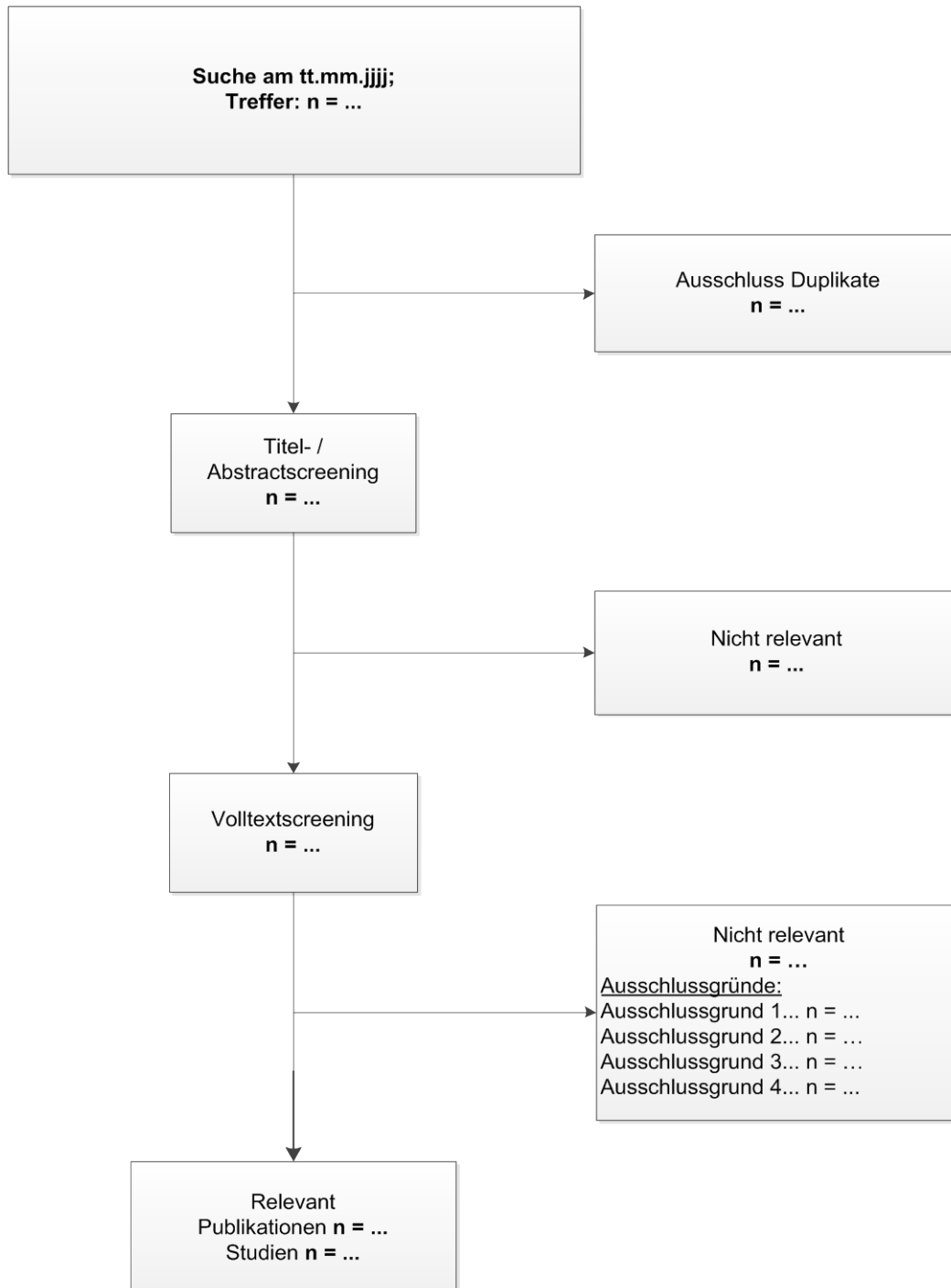


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

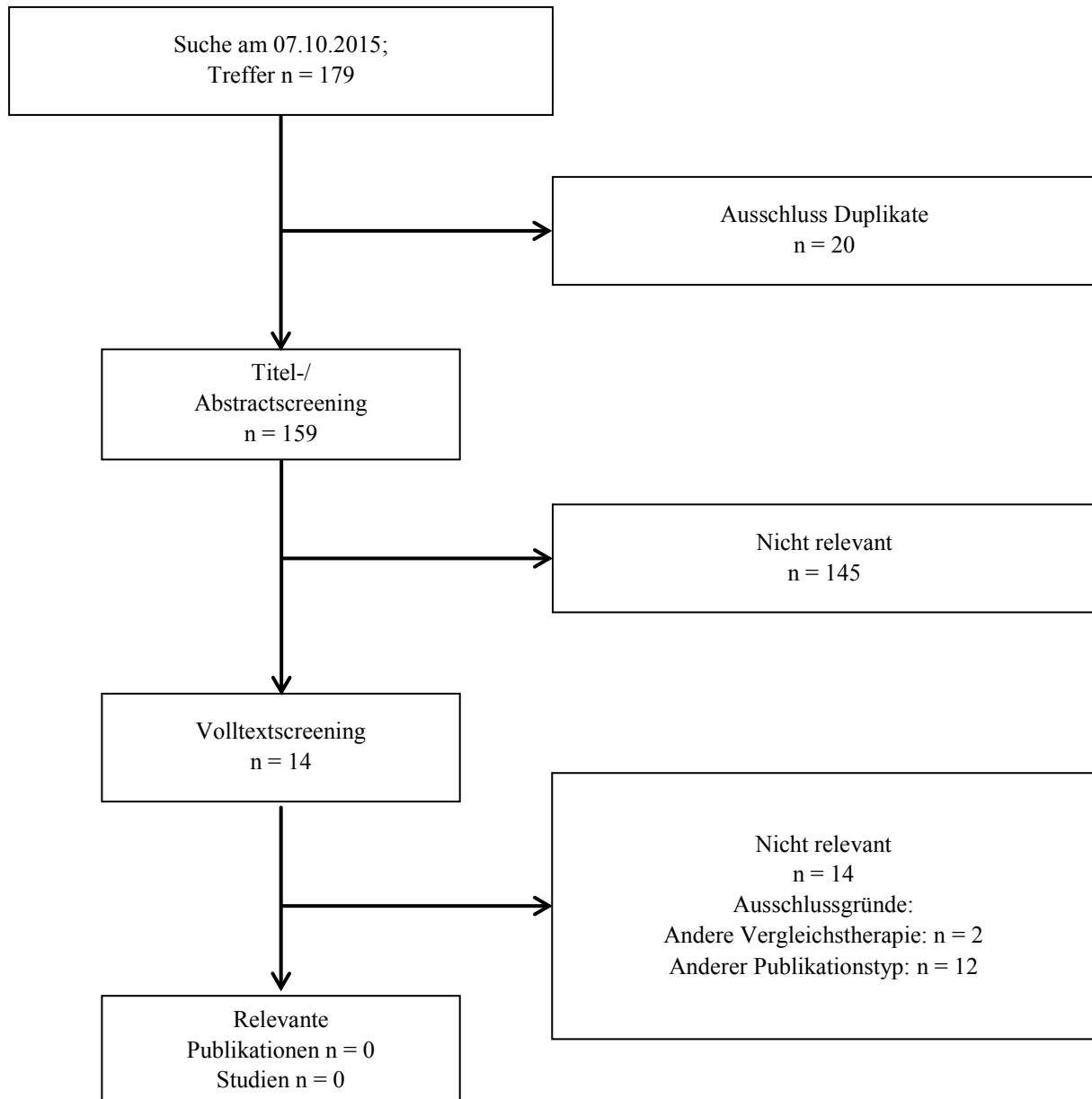


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 05.10.2015

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				

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

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

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, so dass die Beschreibung dieser entfällt.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, so dass die Beschreibung dieser entfällt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden, entfällt die Beschreibung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab für erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, wurden keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert, daher entfällt die Beschreibung der Aussagekraft der Nachweise.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab für erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, wurden keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert, daher wird kein Zusatznutzen beansprucht (siehe Abschnitt 4.3.1.1 und 4.2.5.6).

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend.	Es wird kein Zusatznutzen beansprucht.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 11/2015). 2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2015-B-086 und 2015-B-087 (Secukinumab zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis und der aktiven Psoriasis Arthritis). 2015.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 4.2. 2015.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2013-B-080, 2013-B-081, 2013-B-082 und 2013-B-083 Secukinumab zur Behandlung der Spondylitis (2013-B-080), der Psoriasis-Arthritis (2013-B-081), der Uveitis (2013-B-082) sowie der Plaque-Psoriasis (2013-B-083). 2014.
5. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE - THE EXTENT OF POPULATION EXPOSURE TO ASSESS CLINICAL SAFETY FOR DRUGS INTENDED FOR LONG-TERM TREATMENT OF NON-LIFE-THREATENING CONDITIONS E1. 1994.
6. Novartis Pharma AG. Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Efficacy in the Treatment of Ankylosing Spondylitis. 2015.
7. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations October 06, 2015 /MEDLINE Daily Update October 06, 2015	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.10.2015	
Zeitsegment	1946 bis September Woche 4, 2015	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	secukinumab.mp.	115
2	ain457.mp.	10
3	(ain adj “457”).mp.	2
4	DLG4EML025.m.	38
5	th17*.mp.	9.277
6	exp interleukin 17/	6.977
7	il17*.mp.	1.584
8	(interleukin* adj “17*“).mp.	8.029
9	(il adj “17“).mp.	9.266
10	(il adj “17a“).mp.	2.841
11	or/1-10	17.489
12	exp spondylarthropathies/	19.574
13	exp spondylitis, ankylosing/	12.435
14	(spondyl* or ankyl* or as or discit* or diskit* or bechterew*).mp.	47.039
15	(marie adj stru\$).mp.	35
16	or/12-15	52.840
17	randomized controlled trial.pt.	412.060
18	randomized.mp.	632.055
19	placebo.mp.	173.660
20	or/17-19	684.623
21	11 and 16 and 20	15

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.10.2015	
Zeitsegment	1974 bis 6. Oktober 2015	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7) - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	secukinumab.mp.	588
2	ain457.mp.	57
3	(ain adj "457").mp.	116
4	th17*.mp.	19.099
5	exp interleukin 17/	20.419
6	il17*.mp.	2.315
7	(interleukin* adj "17*").mp.	21.465
8	(il adj "17*").mp.	16.307
9	(il adj "17a*").mp.	5.087
10	exp secukinumab/	564
11	875356-44-8.rm.	406
12	875356-43-7.rm.	406
13	exp interleukin 17a/	20.419
14	or/1-13	36.952
15	exp spondylarthropathies/	4.287
16	exp spondylitis, ankylosing/	21.689
17	(spondyl* or ankyl* or as or discit* or diskit* or bechterew*).mp.	77.570
18	(marie adj stru\$).mp.	41
19	or/15-18	77.578
20	random*.tw.	1.027.866
21	placebo*.mp.	360.994
22	double-blind*.tw.	161.609
23	or/20-22	1.252.951
24	14 and 19 and 23	109

Datenbankname	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.10.2015	
Zeitsegment	1991 bis September 2015 (aktueller Stand der Datenbank zum Zeitpunkt der Suche am 07.10.15)	
Suchfilter	kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	secukinumab.mp.	102
2	ain457.mp.	31
3	(ain adj "457").mp.	0
4	th17*.mp.	104
5	exp interleukin 17/	42
6	il17*.mp.	22
7	(interleukin* adj "17*").mp.	272
8	(il adj "17").mp.	179
9	(il adj "17a").mp.	100
10	or/1-9	432
11	exp spondylarthropathies	542
12	exp spondylitis, ankylosing/	368
13	(spondyl* or anky* or as or discit* or diskit* or bechterew*).mp.	1.969
14	(marie adj stru\$).mp.	0
15	or/11-14	2.122
16	10 and 15	13

Zusätzliche Suche in Pubmed für aktuelle Publikationen ab 2015 (bis 07.10.15)

Datenbankname	Pubmed	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	07.10.2015	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Secukinumab	118
2	ain457	120
3	ain-457	119
4	„ain-457“	2
5	th17*	8.897
6	il17*	1.529
7	il-17*	11.097
8	“il-17*”	8.998
9	“interleukin 17*”	7.344
10	interleukin-17*	7.549
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	17.005
12	(spondyl* OR anky* OR as OR discit* OR diskit* OR bechterew* OR struempell* OR strumpell*)	43.325
13	#11 AND #12	190
14	#13 AND 2015/01/01:2015/10/07[edat]	33
15	#13 AND Publication date from 2015/01/01	42
16	#14 OR #15	42

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.10.2015
Suchstrategie	(Secukinumab OR Cosentyx OR AIN457 OR L04AC10) [Search Terms] AND ("Phase 2" OR "Phase 3" OR "Phase 4") [Phase]
Treffer	76

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	05.10.2015
Suchstrategie	(Secukinumab OR Cosentyx OR AIN457 OR L04AC10) [Suchschlitz] AND ("Phase Two" OR "Phase Three" OR "Phase Four") [Trial Phase]
Treffer	64

Studienregister	WHO – ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	05.10.2015
Suchstrategie	(Secukinumab OR Cosentyx OR AIN457 OR L04AC10) [Suchschlitz]
Treffer	96

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.10.2015
Suchstrategie	(Secukinumab OR Cosentyx OR AIN457 OR L04AC10) [Textfelder] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
Treffer	49

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.10.2015
Suchstrategie	(Secukinumab OR Cosentyx OR AIN457 OR L04AC10) [Title] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
Treffer	49

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.10.2015
Suchstrategie	(Secukinumab OR Cosentyx OR AIN457 OR L04AC10) [Active Substance] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
Treffer	32

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.10.2015
Suchstrategie	(Secukinumab OR Cosentyx OR AIN457 OR L04AC10) [Product name/code] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
Treffer	49

In den vier Suchen im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund konnten 179 Treffer und nach Ausschluss von Dublikaten 49 Treffer identifiziert werden.

Insgesamt konnten in der Studienregisterrecherche 285 Treffer und nach Ausschluss von Dublikaten 79 Treffer identifiziert werden.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2013;382(9906):1705-13.	Anderer Vergleichstherapie
2	Braun J, Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X. Emerging drugs for the treatment of axial and peripheral spondyloarthritis. <i>Expert Opin Emerg Drugs</i> . 2015;20(1):1-14.	Anderer Publikationstyp
3	Busquets-Perez N, Marzo-Ortega H, Emery P. Emerging drugs for axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. <i>Expert Opin Emerg Drugs</i> . 2013;18(1):71-86.	Anderer Publikationstyp
4	Goh L, Samanta A. Update on biologic therapies in ankylosing spondylitis: a literature review. <i>Int J Rheum Dis</i> . 2012;15(5):445-54.	Anderer Publikationstyp
5	Gonzalez-Gonzalez LA, Foster CS. Secukinumab. <i>Drugs of the Future</i> . 2011;36(6):441-5.	Anderer Publikationstyp
6	Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. <i>Curr Opin Rheumatol</i> . 2015;27(2):127-33.	Anderer Publikationstyp
7	Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2013;72 Suppl 2:ii116-23.	Anderer Publikationstyp
8	Sanford M, McKeage K. Secukinumab: first global approval. <i>Drugs</i> . 2015;75(3):329-38.	Anderer Publikationstyp
9	Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. <i>Pharmacol Rev</i> . 2015;67(2):280-309.	Anderer Publikationstyp
10	Song IH, Poddubnyy D. New treatment targets in ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis. <i>Curr Opin Rheumatol</i> . 2011;23(4):346-51.	Anderer Publikationstyp
11	Toussirot E. Current therapeutics for spondyloarthritis. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2011;12(16):2469-77.	Anderer Publikationstyp
12	Toussirot E. The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. <i>Inflamm Allergy Drug Targets</i> . 2012;11(2):159-68.	Anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
13	van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 a--focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. Semin Arthritis Rheum. 2013;43(2):158-70.	Andere Vergleichstherapie
14	Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2014;26(4):361-70.	Anderer Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	NCT	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV*</i>		
1	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) National Institutes of Health Clinical Center (CC). ClinicalTrials.gov: NIH Substudy for a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Proof-of-Concept Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Single IV Infusions of AIN457 10 mg/kg (Anti IL-17 Monoclonal Antibody) in Pts.. 12-2-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936585	Andere Population
2	Novartis. ClinicalTrials.gov: Extension Study to Assess Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Active Non-infectious Uveitis. 2-5-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01103024	Andere Population
3	Novartis. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of AIN457 in Behcet's Patients With Posterior or Panuveitis. 2-5-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093846	Andere Population
4	Novartis. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Active Non-infectious Uveitis. 2-5-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095250	Andere Population
5	Novartis. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Quiescent Non-infectious Uveitis Study. 25-7-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090310	Andere Population
6	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Effect of AIN457 on Ozone-induced Airway Neutrophilia Compared to Placebo and Corticosteroid in Healthy Subjects. 8-4-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920933	Andere Population
7	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: An Open Label Safety and Tolerability Study of AIN457 in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. 31-5-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009281	Andere Population
8	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: The Effects of a Single Intravenous Administration of Secukinumab (AIN457) or Canakinumab (ACZ885) in Dry Eye Patients. 4-12-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250171	Andere Population

Nr.	NCT	Ausschlussgrund
9	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Subcutaneous Secukinumab in Treatment of Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis as Compared to Etanercept and Placebo. 14-8-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01900782	Andere Population
10	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of AIN457 in Noninfectious Uveitis. 18-11-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685399	Andere Population
11	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Quiescent Non-infectious Uveitis. 14-2-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01032915	Andere Population
12	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Long Term Use of Treatment With AIN457 for Uveitis. 5-12-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01327664	Andere Population
13	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: 16 Week Efficacy and 2 Year Long Term Safety and Efficacy of Secukinumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis. 24-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358175	Andere Vergleichstherapie
14	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: 16-week Efficacy and 3-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Active Ankylosing Spondylitis Patients. 14-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008916	Andere Vergleichstherapie
15	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of AIN457 in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. 21-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433250	Andere Population
16	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Moderate to Severe Ankylosing Spondylitis. 5-6-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109940	Andere Vergleichstherapie
17	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis. 13-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169844	Andere Population
18	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Secukinumab Efficacy and Safety Study in Patients With Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Anti-TNF± Agents. 21-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01770379	Andere Population
19	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: 16 Week Efficacy and 5 Year Long Term Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis. 5-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649375	Andere Vergleichstherapie
20	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: 16-week Efficacy and 2-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis. 22-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159053	Andere Vergleichstherapie

Nr.	NCT	Ausschlussgrund
21	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: 16-week Efficacy and 2-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis. 18-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294227	Andere Population
22	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: 24 Week Efficacy and 3-year Safety and Efficacy of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 13-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989468	Andere Population
23	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A 24-week, Multicenter, prospective study to Evaluate the PASI 90 Clinical Response Rate and the Safety Profile of Secukinumab 300 mg in Cw6-negative and Cw6-positive Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis (SUPREME). 16-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02394561	Andere Population
24	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A 3-arm Proof of Concept Study of AIN457, ACZ885 or Corticosteroids in Patients With Polymyalgia Rheumatica. 10-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364389	Andere Population
25	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A Biomarker Study of Secukinumab in Rheumatoid Arthritis (RA) Patients. 6-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426789	Andere Population
26	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A Dose Ranging Study of AIN457 in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis. 12-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071252	Andere Population
27	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing AIN457 to Placebo in Subjects With a Diagnosis of Moderate to Severe Stable Plaque Psoriasis. 9-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669916	Andere Population
28	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: AIN457 Regimen Finding Extension Study in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. 9-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01132612	Andere Population
29	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: AIN457 Regimen Finding Study in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. 30-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941031	Andere Population
30	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Double Blind, Placebo Controlled Study to Assess Efficacy of AIN457 in Moderate to Severe Ankylosing Spondylitis. 17-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809159	Andere Vergleichstherapie
31	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Double Blind, Placebo-controlled, Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AIN457 in Rheumatoid Arthritis Patients. 27-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669942	Andere Population
32	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of AIN457 (Secukinumab) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. 14-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874340	Andere Population

Nr.	NCT	Ausschlussgrund
33	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Intravenous and Subcutaneous Secukinumab in Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis. 17-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412944	Andere Population
34	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab (AIN457) for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Assessing Different Doses and Dose Regimens. 30-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01406938	Andere Population
35	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis for up to 1 Year. 7-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365455	Andere Population
36	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab in Adults With Moderate to Severe Scalp Psoriasis. 15-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267135	Andere Population
37	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 2 Years of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA). 17-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392326	Andere Population
38	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy at 24 Weeks and Safety, Tolerability and Long Term Efficacy up to 1 Year of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor $\hat{I}\pm$ (Anti-TNF $\hat{I}\pm$) Agents. 13-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350804	Andere Population
39	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy at 24 Weeks and Safety, Tolerability and Long Term Efficacy up to 2 Years of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Anti-TNF $\hat{I}\pm$ Agents. 17-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377012	Andere Population
40	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy at 24 Weeks With Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 5 Years of Secukinumab in Patients of Active Psoriatic Arthritis. 23-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752634	Andere Population
41	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis. 29-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809614	Andere Population
42	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Patients With Plaque-type Psoriasis. 11-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074982	Andere Population
43	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety and Tolerability of AIN457 in Moderate to Severe Active Crohn's Disease. 24-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00584740	Andere Population
44	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy,	Andere Population

Nr.	NCT	Ausschlussgrund
	Safety and Tolerability of AIN457 in Patients With Rheumatoid Arthritis (RA) Taking Methotrexate (MTX). 1-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928512	
45	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Rheumatoid Arthritis Taking Methotrexate. 12-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359943	Andere Population
46	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Cardiovascular Risk Markers in Psoriasis Patients Treated With Secukinumab. 23-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559622	Andere Population
47	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Extension in AS: Sustainability of Benefits, Safety and Tolerability. 1-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863732	Andere Vergleichstherapie
48	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Extension Study of Secukinumab Prefilled Syringes in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Psoriasis Phase III Studies With Secukinumab. 24-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544595	Andere Population
49	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Extension Study of Secukinumab Prefilled Syringes in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Secukinumab Phase III Studies. 13-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640951	Andere Population
50	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Extension Study up to 3 Years for Secukinumab in Psoriatic Arthritis. 23-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892436	Andere Population
51	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: First Study of Secukinumab in Pre-filled Syringes in Subjects With Chronic Plaque-type Psoriasis: Response at 12 Weeks. 2-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555125	Andere Population
52	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Judging the Efficacy of Secukinumab in Patients With Psoriasis Using AutoiNjector: a Clinical Trial Evaluating Treatment Results (JUNCTURE). 1-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636687	Andere Population
53	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Multiple-dose Regimen Study to Assess Effect of 12 Months of Secukinumab Treatment on Skin Response and Biomarkers in Psoriasis Patients. 15-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537432	Andere Population
54	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Multiple-loading Dose Regimen Study in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis. 28-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00805480	Andere Population

Nr.	NCT	Ausschlussgrund
55	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A. 10-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547714	Andere Population
56	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Palmoplantar Pustular Psoriasis Efficacy and Safety with Secukinumab. 19-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008890	Andere Population
57	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Pediatric Study in Children and Adolescents With Severe Plaque Psoriasis. 10-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471144	Andere Population
58	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Phase II Efficacy Study Looking at a Single-dose of One of Three Dose Levels of AIN457 in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis. 30-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770965	Andere Population
59	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Phase III Study in Refractory Behcet's Disease. 13-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995709	Andere Population
60	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Plaque Psoriasis Efficacy and Safety With Secukinumab. 1-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409667	Andere Population
61	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: POC-MD MRI-based Trial in Relapsing-remitting Multiple Scler. 12-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051817	Andere Population
62	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Extended Treatment With Secukinumab in Anti-TNF Inadequate Responders in RA. 12-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901900	Andere Population
63	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Secukinumab Compared to Etanercept in Subjects With Moderate to Severe, Chronic Plaque-Type Psoriasis. 20-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358578	Andere Population
64	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, and Efficacy of AIN457 in Patients With Uncontrolled Asthma. 14-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478360	Andere Population
65	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Secukinumab Dosage Optimisation in Partial Responders With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. 12-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474069	Andere Population
66	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Secukinumab in TNF-IR Psoriasis Patients. 11-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961609	Andere Population
67	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Secukinumab Study in PSOriasis Exploring prurITUS Intensity and Lesional Biomarkers. 9-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362789	Andere Population

Nr.	NCT	Ausschlussgrund
68	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Single and Multiple Dose Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of CJM112 in Psoriasis. 8-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828086	Andere Population
69	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Nail Psoriasis. 28-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807520	Andere Population
70	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis. 24-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01806597	Andere Population
71	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Study of Secukinumab Compared to Fumaderm® in Adults With Moderate to Severe Psoriasis. 16-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474082	Andere Population
72	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Study of Secukinumab in Patients With Newly-diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus. 5-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044848	Andere Population
73	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis (GPP). 11-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952015	Andere Population
74	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Study to Demonstrate the Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety and Tolerability up to 2 Years of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 30-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404350	Andere Population
75	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Long Term Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Rheumatoid Arthritis. 15-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640938	Andere Population
76	University of Erlangen-Nürnberg Medical School. ClinicalTrials.gov: Psoriasis-Arthritis & Bone Program. 25-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483234	Andere Population
<i>EU Clinical Trials Register*</i>		
77	Academic Medical Center, D. o. R. ClinicalTrialsRegister.eu: Mechanism of action study of anti-IL17 treatment in spondyloarthritis: Impact on cellular and molecular pathways of synovial inflammation and tissue remodeling. 4-2-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002709-79	Andere Vergleichstherapie
78	Technische Universität München, F. t. f. M. r. b. D. ClinicalTrialsRegister.eu: Single-arm study to assess a potential effect of anti-IL-17 (Secukinumab) in the treatment of pyoderma gangrenosum. 9-7-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000762-65	Andere Population

Nr.	NCT	Ausschlussgrund
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>		
79	Novartis, P. WHO ICTRP: Distribution of Secukinumab (AIN457) Into Dermal Interstitial Fluid After a Single Subcutaneous Administration of 300 mg. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01539213	Andere Population
<i>PharmNet.Bund*</i>		
-	-	-
<p>* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV</i>: Last updated <i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Daten Registration <i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde</p>		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-25 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-25 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-25 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.		
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-26 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: Es wurde keine relevante Studie identifiziert

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
