



IQWiG-Berichte – Nr. 1005

**Secukinumab
(nicht röntgenologische axiale
Spondyloarthritis) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-79
Version: 1.0
Stand: 27.11.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Secukinumab (nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.08.2020

Interne Auftragsnummer

A20-79

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katharina Wölke
- Nadia Abu Rajab
- Gertrud Egger
- Ulrich Grouven
- Simone Johner
- Marco Knelangen
- Katrin Nink
- Sonja Schiller

Schlagwörter: Secukinumab, Spondylitis Ankylosans, Nutzenbewertung

Keywords: Secukinumab, Spondylitis – Ankylosing, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	8
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	9
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)	9
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	9
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	9
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)	15
3.2.1 Behandlungsdauer	15
3.2.2 Verbrauch	15
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	16
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	16
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	16
3.2.6 Versorgungsanteile	16
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	17
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	17
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	17

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	18
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20
5	Literatur	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab.....	3
Tabelle 3: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab.....	5
Tabelle 5: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 6: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	18
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	19

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen
und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)..... 10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
bDMARD	biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
CRP	C-reaktives Protein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomografie
nr-axSpA	nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF	Tumornekrosefaktor

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.08.2020 übermittelt.

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

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger verzichtet.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.08.2020 übermittelt.

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und / oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und / oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben ^b	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA umfasst die für die Fragestellung betrachtete Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene NSAR-Therapie nicht vertragen haben.</p> <p>CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt einen Tumornekrosefaktor(TNF)- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCTs identifiziert, die einen direkten Vergleich von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

In Ermangelung direkt vergleichender Daten prüft der pU die Möglichkeit der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs. Er gibt jedoch an, dass die anhand seiner Einschlusskriterien identifizierten Studien dafür nicht geeignet seien, da entweder kein gemeinsamer Brückenkomparator vorläge, das Studiendesign nicht ausreichend ähnlich sei oder die vorliegenden Daten nicht geeignet seien, und ein adjustierter indirekter Vergleich somit nicht durchgeführt werden könne. Diese Einschätzung des pU ist sachgerecht.

Der pU legt somit für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und / oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und / oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben ^b	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA umfasst die für die Fragestellung betrachtete Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene NSAR-Therapie nicht vertragen haben.</p> <p>CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und / oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und / oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben ^b	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA umfasst die für die Fragestellung betrachtete Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene NSAR-Therapie nicht vertragen haben.</p> <p>CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt einen Tumornekrosefaktor(TNF)- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Secukinumab (Stand zum 14.07.2020)
- bibliografische Recherche zu Secukinumab (letzte Suche am 12.06.2020)
- Suche in Studienregistern zu Secukinumab (letzte Suche am 17.06.2020)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.06.2020)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.06.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

In Übereinstimmung mit dem pU wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCTs identifiziert, die einen direkten Vergleich von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

In Ermangelung direkt vergleichender Daten prüft der pU die Möglichkeit der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über einen Brückenkomparator. Dafür identifiziert er anhand seiner Einschlusskriterien auf der Interventionsseite zunächst die RCTs PREVENT [2] und ACHILLES [3], in denen Secukinumab jeweils mit Placebo verglichen wird. Aus diesen Studien ergibt sich Placebo als einzig möglicher Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich. Für die Vergleichstherapie identifiziert der pU insgesamt 10 potenziell relevante Studien [4-13]. Er gibt jedoch an, dass die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis dieser Studien nicht möglich sei, da diese aus verschiedenen Gründen nicht dafür geeignet seien. Diese Einschätzung des pU ist sachgerecht. Die Argumentation des pU zum Nichtheranziehen der 10 Studien auf der Vergleichsseite wird im Folgenden näher beschrieben.

Kein gemeinsamer Brückenkomparator

3 Studien [5-7] zieht der pU nicht heran, da kein gemeinsamer Brückenkomparator vorliegt. In diesen Studien wurde Etanercept mit Sulfasalazin, Golimumab mit Pamidronat bzw. eine reduzierte Dosis eines TNF- α -Inhibitors mit einer stabilen Dosis eines TNF- α -Inhibitors verglichen.

Das Vorgehen des pU ist sachgerecht, da wie oben beschrieben nur Placebo als Brückenkomparator infrage kommt.

Studiendesign nicht ausreichend ähnlich

5 Studien [4,8-11] schließt der pU aus, da deren Studiendesign nicht mit dem Design der Studien mit der Intervention vergleichbar sei und damit die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich verletzt sei. In diesen 5 Studien, die unterschiedliche mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien mit Placebo verglichen, wurde das Absetzen des Prüfpräparates im Vergleich zu einer Weiterbehandlung untersucht. Dazu wurden alle Patientinnen und Patienten in diesen Studien zunächst über einen definierten Zeitraum unverblindet mit dem Prüfpräparat vorbehandelt und danach in Abhängigkeit vom Erreichen bestimmter Zielparameter randomisiert, doppelblind entweder mit Placebo (zur Untersuchung des Absetzens des Prüfpräparates) oder mit dem Prüfpräparat weiterbehandelt.

In den 2 Secukinumab-Studien PREVENT und ACHILLES erfolgte keine vergleichbare Vorbehandlung und es gibt bisher keine Studien mit Secukinumab, die ein vergleichbares Design aufweisen. Dieser Unterschied im Studiendesign erlaubt gemäß pU keinen Vergleich der Wirksamkeit mit Placebo als Brückenkompator in einem adjustierten indirekten Vergleich. Der Placeboarm in den Studien, in denen eine Vorbehandlung mit dem Prüfpräparat erfolgte, unterscheidet sich systematisch vom Placeboarm in den Studien mit der Intervention, in denen Patientinnen und Patienten nicht mit dem Prüfpräparat vorbehandelt wurden. Auch dieses Argument des pU wird als sachgerecht angesehen.

Vorliegende Daten nicht geeignet

2 Studien (RAPID-axSpA [13] und C-AXSPAND [12]), jeweils zum Vergleich von Certolizumab Pegol mit Placebo, zieht der pU nicht heran, da keine geeigneten Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vorlägen, ohne dabei systematisch die Ähnlichkeit der Studien zu prüfen.

Für die Studie RAPID-axSpA begründet der pU das Nichtheranziehen damit, dass für die bewertungsrelevante Population der Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA insbesondere Daten zu unerwünschten Ereignissen fehlen, sodass in einem adjustierten indirekten Vergleich kein Schadenspotenzial bewertet werden könnte. Diese Einschätzung des pU ist sachgerecht, eine Abwägung von positiven und negativen Effekten wäre in einem adjustierten indirekten Vergleich so nicht möglich.

Für die Studie C-AXSPAND gibt der pU an, dass ein adjustierter indirekter Vergleich aufgrund unvollständiger Angaben zu unerwünschten Ereignissen sowie zu Einzelkomponenten patientenrelevanter Endpunkte nicht adäquat durchführbar sei. Dieses Argument des pU ist nicht vollständig nachvollziehbar, da aus der Studie C-AXSPAND zumindest zu einzelnen Nutzen- sowie Schadenendpunkten Daten vorliegen, sodass prinzipiell eine Abwägung von positiven und negativen Effekten in einem adjustierten indirekten Vergleich denkbar wäre. Dennoch ist es bereits aufgrund des Designs der Studie C-AXSPAND sehr unwahrscheinlich, dass diese zur Ableitung eines Zusatznutzens in einem adjustierten indirekten Vergleich geeignet wäre, da in der Studie ein Therapiewechsel von Placebo auf die Intervention zu jedem Zeitpunkt erlaubt war. Ein solcher Therapiewechsel hat in hohem Maße stattgefunden, zu

Woche 52 hatten 60,8 % der Patientinnen und Patienten von Placebo auf die Intervention gewechselt, wobei die Mehrheit der Therapiewechsel bereits zwischen Woche 12 und Woche 24 erfolgte. Auch laut pU besteht aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit einem Therapiewechsel von Placebo auf die Intervention mindestens ein hohes Verzerrungspotenzial für die Daten. Damit wären die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab hat der pU keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und / oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, ist daher nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und / oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben ^b	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA umfasst die für die Fragestellung betrachtete Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene NSAR-Therapie nicht vertragen haben.</p> <p>CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU, der angibt keinen Zusatznutzen zu beanspruchen, da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die nr-axSpA nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Secukinumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten angewendet zur Behandlung der nr-axSpA mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und / oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben [14].

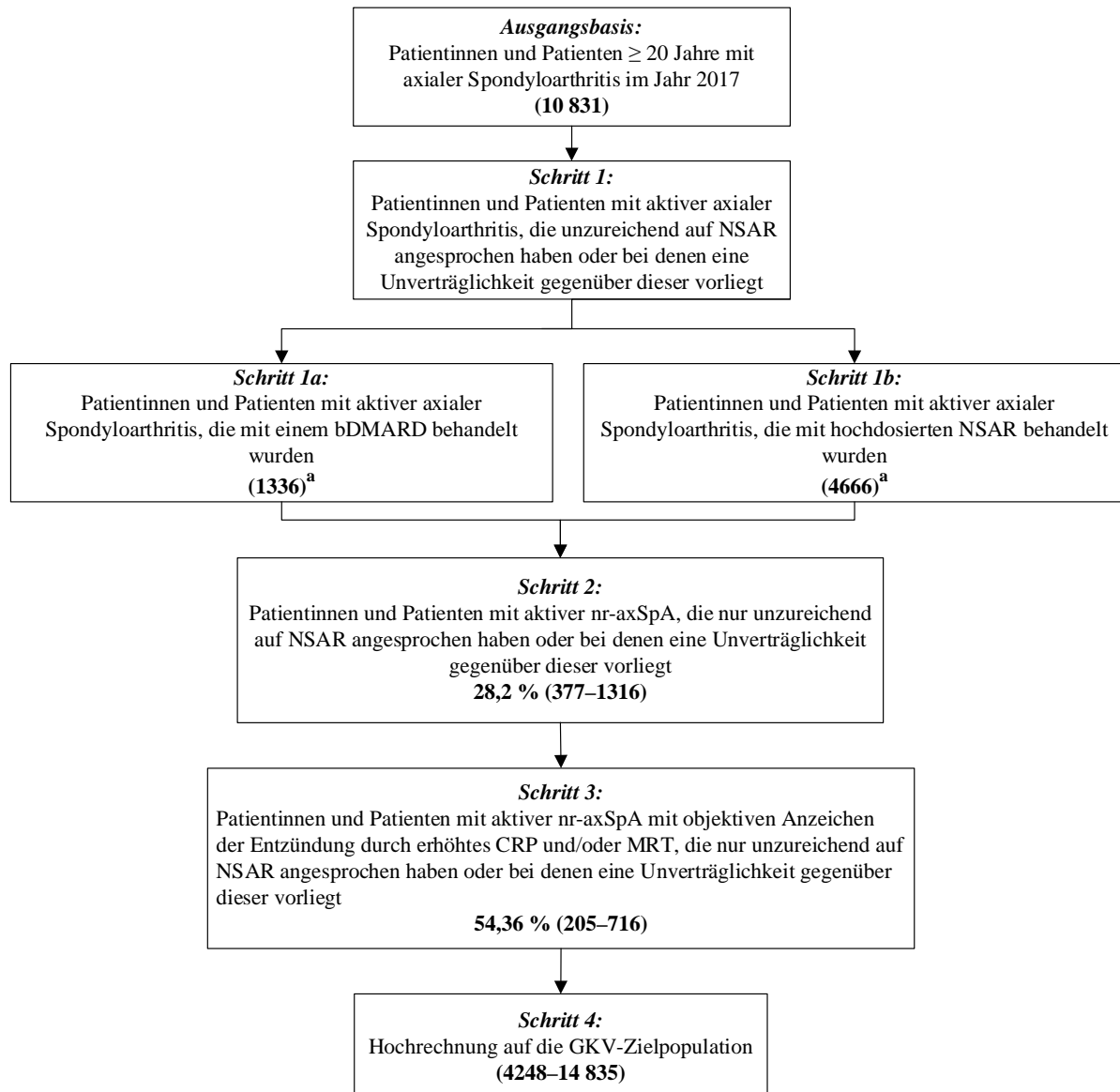
Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht die Zielpopulation ergänzend zu der Fachinformation aus denjenigen, bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR vorliegt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU erlaubt Secukinumab aufgrund seines neuartigen Wirkmechanismus, das der nr-axSpA zugrunde liegende Entzündungsgeschehen zu unterbrechen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern. Bis einschließlich Schritt 3 ausschließlich Angaben zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus der InGef-Datenbank

a. Die Angaben beziehen sich auf die Ausgangsbasis der GKV-Routinedatenanalyse.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum, CRP: C-reaktives Protein; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika

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

Zur Ermittlung der Zielpopulation zieht der pU eine Analyse von Daten einer Stichprobe von Versicherten der GKV auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) heran [15,16]. Die Forschungsdatenbank enthält längsschnittlich verknüpfbare Abrechnungs- und Sozialdaten von ca. 70 gesetzlichen

Betriebskrankenkassen und ca. 7 Millionen gesetzlich Versicherten. Auf Basis dieser Datenbank wurde für die Analyse eine entsprechend der Bevölkerungsstruktur von 2013 gemäß DeStatis nach Alter und Geschlecht stratifizierte Stichprobe extrahiert, die zwischen 2012 und 2017 ca. 4 Millionen Versicherte umfasst [17].

Ausgangsbasis: Patientinnen und Patienten \geq 20 Jahre mit axialer Spondyloarthritis im Jahr 2017

Für seine Analyse legt der pU folgende Kriterien zugrunde:

- durchgehend beobachtbar vom 01.01.2014 bis 30.09.2018 (Ausnahme: in diesem Zeitraum verstorben) und
- mindestens eine stationäre Haupt-Entlassungsdiagnose und / oder gesicherte ambulante Diagnose (hierzu zählen laut pU auch stationäre Neben-Entlassungsdiagnosen) in mindestens 2 Quartalen der axialen Spondyloarthritis über den Code M45.- (Spondylitis ankylosans) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) und
- mindestens 20 Jahre alt und
- Ausschluss von Arthropathie bei Reiter-Krankheit (M02.3-), Behcet-Krankheit (M35.2), sowie Juvenile Spondylitis ankylosans (M08.1-).

Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien ergeben sich laut pU für das Jahr 2017 aus der InGef-Datenbank 10 831 Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis.

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Laut pU kann aus dem Vorliegen mindestens einer stationären Haupt-Entlassungsdiagnose und / oder gesicherten ambulanten Diagnose in mindestens 2 Quartalen geschlussfolgert werden, dass bei den Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis eine aktive Erkrankung vorlag, da sie sich aufgrund ihrer Erkrankung in ärztlicher Behandlung befunden haben.

Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf NSAR ansprechen legt der pU 2 Anteilswerte zugrunde. Für die Untergrenze werden laut pU diejenigen Patientinnen und Patienten aus der Ausgangsbasis berücksichtigt, die in Jahr 2017 mit bDMARDs behandelt wurden (Schritt 1a) [16,18]. Hierfür musste laut pU die Verordnung eines bDMARD im selben Quartal wie die der M45.- Diagnose erfolgt sein. Da laut pU in der GKV-Routinedatenanalyse eine Unterscheidung zwischen röntgenologischer und nr-axSpA nicht vorgenommen werden konnte, wurden alle bDMARDs berücksichtigt, die für beide Erkrankungsformen zugelassen sind.

Für die Obergrenze werden laut pU die Patientinnen und Patienten aus der Ausgangsbasis in die Analyse eingeschlossen, die im Jahr 2017 mit hoch dosierten NSAR behandelt wurden (Schritt 1b) [16,18]. Laut pU musste auch hier die Verordnung des NSAR im selben Quartal wie die der M45.-Diagnose erfolgt sein. Zudem wurden laut pU nur Verordnungen mit Packungsgrößen berücksichtigt, die mindestens eine Einnahme über 14 Tage sicherstellten. Der pU begründet dieses Vorgehen damit, dass sich die Patientinnen und Patienten unter Zugrundelegung der von ihm genannten Kriterien in der höchsten Eskalationsstufe bei einer Behandlung mit NSAR befinden.

Es ergibt sich unter Berücksichtigung der zuvor genannten Kriterien laut pU für die Untergrenze bei Behandlung mit bDMARDs eine Anzahl von 1336 Patientinnen und Patienten. Für die Obergrenze unter Behandlung mit hoch dosierten NSAR ergibt sich eine Anzahl von 4666 Patientinnen und Patienten in der InGef-Datenbank.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA, die nur unzureichend auf NSAR angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA ermittelt der pU aus einer Publikation von Regierer et al. aus dem Jahr 2019 [19], basierend auf dem Biologika-Register RABBIT-SpA. Das RABBIT-SpA-Register ist eine prospektive longitudinale Kohortenstudie, die Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis bei Behandlung mit einem Biologikum (Indexkohorte) oder bei einem Wechsel bzw. einer Dosiserhöhung einer konventionellen Therapie (Kontrollkohorte) einschließt. Laut pU ergibt sich ein gewichteter Anteil von 28,2 % für die nr-axSpA in der Gesamtpopulation des RABBIT-SpA-Registers. Er überträgt den Anteil von 28,2 % auf die Unter- und Obergrenze aus Schritt 1. Laut pU ergeben sich somit 377 bis 1316 Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA auf Grundlage der InGef-Datenbank, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf NSAR angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Der pU legt die Phase-III-Studie PREVENT [2] zugrunde, aus der er den Anteil der Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA entnimmt, bei denen objektive Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT vorliegen. Laut pU wurden 555 Patientinnen und Patienten in die PREVENT-Studie eingeschlossen, weil sie objektive Anzeichen einer Entzündung aufwiesen, während 466 Patientinnen und Patienten mangels objektiver Anzeichen ausgeschlossen wurden. Aus diesen Angaben ergibt sich laut pU ein Anteil von 54,36 %, die objektiven Anzeichen einer Entzündung aufweisen [18]. Der pU überträgt den Anteil auf die Spanne in Schritt 2 und weist für die InGef-Datenbank eine Anzahl von 205 bis 716 Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA aus, bei denen objektive Anzeichen der

Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT vorliegen und die nur unzureichend auf NSAR angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.

Schritt 4) Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation

In einem letzten Schritt wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten laut pU anhand der offiziellen Mitglieder-Statistik (KM6) aus Schritt 3 hochgerechnet. Für die GKV-Zielpopulation ermittelt der pU 4248 bis 14 835 Patientinnen und Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 D des Dossiers dar.

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Das methodische Vorgehen zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist jedoch nicht vollständig nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere relevante Aspekte werden im Folgenden dargestellt.

Zur Ausgangsbasis

Für seine Analyse berücksichtigt der pU ausschließlich Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis, die mindestens 20 Jahre alt sind. Der pU begründet zwar, dass der Anteil der 10- bis unter 20-Jährigen gering ist, jedoch ist ein Ausschluss der 18- bis 19-Jährigen der Fachinformation nicht zu entnehmen.

Zu Schritt 1

Der pU thematisiert korrekt, dass für die Untergrenze (Schritt 1a: Verordnung eines bDMARDs) eine Unterschätzung möglich ist, weil Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben und demnach für eine Biologika-Therapie infrage kommen, jedoch noch nicht darauf umgestellt wurden. Des Weiteren fügt der pU korrekt hinzu, dass eine Überschätzung der Obergrenze (Schritt 1b) wahrscheinlich sei, da nicht alle behandelten Patientinnen und Patienten mit hoch dosierten NSAR auch unzureichend auf diese ansprechen.

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus der GKV-Routinedatenanalyse die mit bDMARDs behandelt wurden, verwendet der pU Präparate, die zum einen nicht für die nr-axSpA zugelassen sind (Infliximab) und lässt zum anderen Präparate unberücksichtigt, die in der Indikation zugelassen sind (Golimumab). Dies führt zu weiteren Unsicherheiten.

Zu Schritt 2

Zur Ermittlung eines Anteilswerts für die nr-axSpA legt der pU Angaben aus dem RABBIT-SpA-Register zugrunde [19]. Der vom pU angesetzte Anteilswert von 28,2 % für Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA ist rechnerisch nicht nachvollziehbar und scheint im Vergleich zu anderen Angaben in der Literatur niedrig. In der Literatur wird von weitgehend ähnlichen

Anteilen der röntgenologischen und nr-axSpA berichtet [20,21]. Demnach könnte der Anteil mit nr-axSpA höher liegen. Es ist weiterhin fraglich, ob die Anteile aus dem RABBIT-SpA-Register auf die Daten aus der InGef-Datenbank übertragen werden können, weil der Anteil der Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis und bDMARD- bzw. NSAR-Verordnung in den beiden Quellen gegenläufig sind.

Zu Schritt 3

Das Ansetzen eines Anteilswerts für Patientinnen und Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung (durch erhöhtes CRP und / oder MRT) ist für die Untergrenze nicht nachvollziehbar und für die Obergrenze mit Unsicherheit behaftet. Aus der S3-Leitlinie der axialen Spondyloarthritis [22] und den Empfehlungen der Assessment of SpondyloArthritis international Society für die axiale Spondyloarthritis [23] ist zu entnehmen, dass bDMARDs erst dann verschrieben werden sollen, wenn das CRP erhöht ist und / oder ein positives MRT vorliegt. Demnach führt die Verwendung des Anteilswerts mit objektiven Anzeichen einer Entzündung für die Untergrenze zu einer weiteren Unterschätzung. Für die Obergrenze ist das Ansetzen eines Anteilswerts mit Unsicherheit behaftet, da unklar ist, inwieweit die Messung der Entzündungsparameter auch vor Verschreibung der NSAR stattgefunden haben.

Einordnung in bisherige Verfahren

Im Rahmen früherer Bewertungsverfahren liegt ausschließlich eine Nutzenbewertung zur nr-axSpA vor. Im Abgleich mit einem aktuellen Verfahren im Anwendungsgebiet (Dossier zur Nutzenbewertung zu Ixekizumab aus dem Jahr 2020 [24]) der nr-axSpA liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Dossier deutlich niedriger. Der maßgebliche Unterschied liegt neben dem methodischen Vorgehen im früheren Verfahren darin, dass der in diesem Verfahren veranschlagte Anteilswert der nr-axSpA deutlich niedriger liegt. Zudem wird in diesem Verfahren ein Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung berücksichtigt, welcher für die Untergrenze nicht nachvollziehbar und für die Obergrenze unsicher ist. Zusätzlich ist von einer Unterschätzung der Untergrenze auszugehen, da Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die für eine bDMARD-Therapie infrage kommen, jedoch noch nicht darauf umgestellt wurden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Zur Ermittlung zukünftiger Änderungen der Prävalenz und Inzidenz der aktiven nr-axSpA wurden laut pU die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse analog zum Jahr 2017, auch für das Jahr 2015 erhoben. Auf Grundlage dieser Daten geht er davon aus, dass sowohl für die Prävalenz als auch für die Inzidenz in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen zu erwarten sind.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

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

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

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf NSAR angesprochen haben, die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [14,25-28]. Für alle Arzneimittel geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind weitestgehend nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [14,25-28].

Für Golimumab setzt der pU einen Verbrauch sowohl für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von ≤ 100 kg (50 mg) als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht > 100 kg (Dosiserhöhung auf 100 mg) an. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [29] erfolgt die Berechnung für die vorliegende Bewertung ausschließlich basierend auf den Angaben der Fachinformation entsprechend einem Körpergewicht von ≤ 100 kg.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Secukinumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2020 wieder. Die Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [30]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen ergeben, sind weitestgehend nachvollziehbar [25-28]. Der pU beschreibt, dass Behandlungen vor Therapiebeginn, einmalig während der Induktionstherapie anfallende Behandlungen, als auch Untersuchungen nach Therapieende nicht berücksichtigt werden. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Secukinumab mit 10 082,60 € pro Patientin bzw. Patient. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten entsprechen ausschließlich den Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 8 dargestellt.

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Arzneimittelkosten sind für Adalimumab, Golimumab und Certolizumab Pegol plausibel. Die Arzneimittelkosten für Etanercept sind unterschätzt, da der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend den Angaben der Fachinformationen [14,25-28] und sind nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet bis zum Jahr 2022, dass ca. 1400 Patientinnen und Patienten in der GKV innerhalb des Anwendungsgebiets mit Secukinumab behandelt werden. Der pU weist ferner auf Kontraindikationen hin und geht davon aus, dass Secukinumab überwiegend im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und / oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und / oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben ^b	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA umfasst die für die Fragestellung betrachtete Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene NSAR-Therapie nicht vertragen haben.</p> <p>CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Secukinumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und / oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben ^b	4248–14 835	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist durch den vom pU veranschlagten Anteilswert der nr-axSpA unterschätzt. Zusätzlich ist von einer Unterschätzung der Untergrenze auszugehen aufgrund <ul style="list-style-type: none"> ▪ des zusätzlich veranschlagten Anteils für objektive Anzeichen einer Entzündung und ▪ der fehlenden Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die für eine bDMARD-Therapie infrage kommen, jedoch noch nicht darauf umgestellt wurden.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Gemäß G-BA umfasst die Zielpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene NSAR-Therapie nicht vertragen haben.</p> <p>bDMARD: Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CRP: C-reaktives Protein; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Secukinumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und / oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben ^b	10 082,60 ^c	0	k. A.	10 082,60 ^d	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Etanercept	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und / oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben ^b	17 915,29 ^c	32,40	k. A.	17 947,69 ^{e, f}	Die Arzneimittelkosten sind für Adalimumab, Golimumab und Certolizumab Pegol plausibel. Die Arzneimittelkosten für Etanercept sind unterschätzt, da der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar.
Adalimumab		11 190,29 ^c	53,48	k. A.	11 243,77 ^f	
Golimumab		20 414,24 ^c	53,48	k. A.	20 467,72 ^f	
Certolizumab Pegol		19 257,75 ^c	53,48	k. A.	19 311,23 ^f	
<p>a. Angaben des pU. b. Gemäß G-BA umfasst die Zielpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene NSAR-Therapie nicht vertragen haben. c. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %. d. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. e. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Etanercept beziehen sich ausschließlich auf das wirtschaftlichste Präparat mit einer Wirkstärke von 50 mg. f. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>CRP: C-reaktives Protein; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Novartis Pharmaceuticals. Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (PREVENT): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.08.2020 [Zugriff: 11.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696031>.
3. Novartis Pharmaceuticals. Study of efficacy and safety of secukinumab in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis patients with active enthesitis including one achilles tendon site (ACHILLES): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.07.2020 [Zugriff: 11.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771210>.
4. AbbVie. Continuing versus withdrawing adalimumab in maintaining remission in non-radiographic axial spondyloarthritis: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.05.2018 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01808118>.
5. Charité Universitätsmedizin Berlin. Randomized controlled 12 months trial with etanercept (enbrel) vs. sulfasalazine followed by an open-label extension with etanercept up to week 540 in early axial spondyloarthritis with focus on improvement of acute inflammatory lesions as detected by MRI (ESTHER) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-002320-34/DE>.
6. Tuen Mun Hospital. Golimumab versus pamidronate for the treatment of axial spondyloarthropathy: a 48-week trial; study details [online]. In: Clinicaltrials.gov. 12.05.2015 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01718951>.
7. Spanish Clinical Pharmacology Society. Evaluation of a protocol for dose reduction in patients with spondylarthropathies and clinical remission with anti-TNF (REDES-TNF): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.11.2015 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01604629>.
8. Sun Yat-sen University. Treatment of axial spondyloarthritis by recombinant human tumor necrosis factor- α receptorIIIgG Fc fusion protein: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.12.2019 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02364479>.
9. Sun Yat-sen University. A study of the MASEI in the treatment of anti-TNF blocker to peripheral tendonitis in patients with spondyloarthritis: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.12.2019 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02960035>.

10. Merck Sharp & Dohme. A phase-IV, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of golimumab (MK-8259 [SCH 900259]) after treatment withdrawal, compared with continued treatment (either full- or reduced-treatment regimen), in subjects with non-radiographic axial spondyloarthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004020-65>.
11. UCB Biosciences. Study to evaluate maintenance of sustained remission of axSpA with CZP compared to placebo (C-OPTIMISE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.07.2020 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02505542>.
12. Deodhar A, Gensler LS, Kay J, Maksymowych WP, Haroon N, Landewé R et al. A fifty-two-week, randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol in nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(7): 1101-1111.
13. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 39-47.
14. Novartis Europharm. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020).
15. Elsevier Health Analytics, Novartis Pharma. Analyseprotokoll, Retrospektive Analyse und Hochrechnung von Abrechnungsdaten der GKV zur Epidemiologie der nichtradiographischen axialen Spondyloarthritis. 2019.
16. Elsevier Health Analytics, Novartis Pharma. Ergebnisse der retrospektiven Analyse und Hochrechnung von Abrechnungsdaten der GKV zur Epidemiologie der nichtradiographischen axialen Spondyloarthritis. 2019.
17. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25(1): 106-109.
18. Novartis Pharma. Kalkulation der Prävalenz, Inzidenz und Versorgungsanteile. 2020.
19. Regierer AC, Weiß A, Baraliakos X, Zink A, Listing J, Strangfeld A. RABBIT-SpA: a new disease register for axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. *Z Rheumatol* 2019; 79(2): 135-142.
20. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open* 2015; 1(Suppl1): e000053.
21. Braun J, Mosch T, Fischer I, Kiltz U. Identifikation von Patienten mit axialer Spondyloarthritis in der Primärversorgung (AWAREStudie). *Z Rheumatol* 2019; 78(6): 568–576.

22. Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot JF, Dreimann M, Hammel L et al. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen, Langfassung zur S3- Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, AWMF-Leitlinien Register Nummer: 060/003, Entwicklungsstufe: S3, Version: 2019. 2019.
23. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 978-991.
24. Lilly Deutschland. Ixekizumab (Taltz): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 23.07.2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/570/#dossier>.
25. Janssen Biologics. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel) Simponi 50mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand: 04/2020).
26. Pfizer Europe. Fachinformation Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11/2019).
27. Mylan. Fachinformation Hulio 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Hulio 40 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 02/2020).
28. UCB Pharma. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 02/2020).
29. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
30. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2020; (31): 1512-1516.