



IQWiG-Berichte – Nr. 1434

**Secukinumab
(Enthesitis-assoziierte
Arthritis, ab 6 Jahre) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A22-69
Version: 1.0
Stand: 10.10.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Secukinumab (Enthesitis-assoziierte Arthritis, ab 6 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.07.2022

Interne Auftragsnummer

A22-69

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

- Jacqueline Detert, Rheumatologisch-immunologische Praxis, Templin

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 2 Personen beantwortet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marc Schulte
- Ulrich Grouven
- Ulrike Lampert
- Prateek Mishra
- Regine Potthast
- Carolin Weigel
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Secukinumab, Methotrexat, Arthritis - Juvenile Rheumatoide, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords

Secukinumab, Methotrexate, Arthritis - Juvenile, Child, Adolescent, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen.

1.2 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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.07.2022 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und 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.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Detert, Jacqueline	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.10
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.11
I 6 Literatur	I.12
I Anhang A Suchstrategien	I.13
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.14

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab.....	I.5
Tabelle 3: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab.....	I.8
Tabelle 5: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.11

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.07.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab allein oder in Kombination mit Methotrexat im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziierten Arthritis, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA werden im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Etanercept und Adalimumab als geeignete Komparatoren für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren angesehen.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe 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 RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich von Secukinumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe ermöglicht.

Für die Durchführung eines indirekten Vergleichs verweist der pU darauf, dass die einzig verfügbare Studie zu Secukinumab bei Patientinnen und Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis die placebokontrollierte Zulassungsstudie CAIN457F2304 ist. Diese untersuche jedoch nicht die Zielpopulation für Secukinumab, sondern eine Patientenpopulation mit Therapieansprechen. So erhielten alle Patientinnen und Patienten der Studie initial eine Behandlung mit Secukinumab über 12 Wochen. Patientinnen und Patienten mit einem American College of Rheumatology (ACR)-30-Ansprechen nach der 12-wöchigen Secukinumab-Behandlung wurden in der 2. Studienphase in die Secukinumab- bzw. Placebogruppe randomisiert. In der Studie werde somit die Fortführung mit dem Absetzen der Secukinumab-Behandlung bei einer Patientenpopulation mit vorherigem Ansprechen auf Secukinumab verglichen. Da keine geeignete Studie vorliegt, die einen indirekten Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der zu betrachtenden Zielpopulation erlaubt, führt der pU keine Recherche nach geeigneten Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich durch.

Insgesamt liegen für die Bewertung von Secukinumab allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen, keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, 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
allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA werden im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Etanercept und Adalimumab als geeignete Komparatoren für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren angesehen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab allein oder in Kombination mit Methotrexat im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a
allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA werden im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Etanercept und Adalimumab als geeignete Komparatoren für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren angesehen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer (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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Secukinumab (Stand zum 15.05.2022)
- bibliografische Recherche zu Secukinumab (letzte Suche am 05.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Secukinumab (letzte Suche am 05.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Secukinumab (letzte Suche am 05.05.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Secukinumab (letzte Suche am 26.07.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Secukinumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe ermöglicht.

Für die Durchführung eines indirekten Vergleichs verweist der pU darauf, dass die einzig verfügbare Studie zu Secukinumab bei Patientinnen und Patienten mit Enthesitis-assoziierte Arthritis die placebokontrollierte Zulassungsstudie CAIN457F2304 [1,2] ist. Diese untersuchte jedoch nicht die Zielpopulation für Secukinumab, sondern eine Patientenpopulation mit Therapieansprechen. So erhielten alle Patientinnen und Patienten der Studie initial eine Behandlung mit Secukinumab über 12 Wochen. Patientinnen und Patienten mit einem American College of Rheumatology (ACR)-30-Ansprechen nach der 12-wöchigen Secukinumab-Behandlung wurden in der 2. Studienphase in die Secukinumab- bzw. Placebogruppe randomisiert. In der Studie werde somit die Fortführung mit dem Absetzen der Secukinumab-Behandlung bei einer Patientenpopulation mit vorherigem Ansprechen auf Secukinumab verglichen. Da keine geeignete Studie vorliegt, die einen indirekten Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der zu betrachtenden Zielpopulation erlaubt, führt der pU keine Recherche nach geeigneten Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich durch.

Insgesamt liegen somit für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Secukinumab allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen, liegen keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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
allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA werden im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Etanercept und Adalimumab als geeignete Komparatoren für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren angesehen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. A three-part randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of secukinumab treatment in Juvenile Idiopathic arthritis subtypes of psoriatic and enthesitis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003761-26.
2. Secukinumab Safety and Efficacy in Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA) and Enthesitis-related Arthritis (ERA) [online]. 2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031782>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Secukinumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(secukinumab OR ain-457) AND (enthesitis OR arthritis)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(ain457 OR ain-457 OR (ain 457) OR secukinumab*) AND (enthesitis OR arthritis); Select Age Range: Adolescent, Children, Under 18

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(ain457 OR ain-457 OR ain 457 OR secukinumab*) AND (enthesitis OR arthritis)

I Anhang B 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 zwischen den Anwendungsgebieten nicht. Es gibt keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Novartis verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich aus den im Risk-Management-Plan angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Aus den Anhängen IID und IV des European Public Assessment Reports ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung. Es sind unter anderem die folgenden Punkte der Fachinformation zu berücksichtigen:

- *Anwendung nur unter der Anleitung und Aufsicht eines im Anwendungsgebiet erfahrenen Arztes.*
- *Lagerung im Kühlschrank bei 2 bis 8°C originalverpackt und lichtgeschützt. Nicht einfrieren. Haltbarkeit: 18 Monate (Fertigpen und Fertigspritze). Entsorgung entsprechend den nationalen Anforderungen.*
- *Die Anwendung erfolgt als Langzeittherapie.*
- *Fertigspritze oder Fertigpen sind zur subkutanen Einmalinjektion vorgesehen. Von Psoriasis betroffene Hautpartien sind zur Applikation zu vermeiden. Selbstapplikation durch Patienten ist nach ausreichender Schulung und Feststellung der Eignung möglich.*
- *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.*
- *Die Sicherheit und Wirksamkeit von Secukinumab bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis bzw. EAA/JPsA sowie bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in anderen Indikationen sind nicht nachgewiesen.*
- *Es liegen keine ausreichenden Informationen vor zur Anwendung bei*
 - o Latex-sensitiven Patienten.*
 - 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.*
- *Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig angewendet werden.“*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 F, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 F, Abschnitt 3.3)	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.11
II 2.2 Verbrauch	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.14
II 3 Literatur	II.15

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
bDMARD	biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
csDMARD	konventionelles systemisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
cJADAS10	Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10
EAA	Enthesitis-assoziierte Arthritis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
MTX	Methotrexat
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 F, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Enthesitis-assoziierten Arthritis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Secukinumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis (EAA) bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen [1,2].

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an wirksamen und im pädiatrischen Bereich zugelassenen Therapieoptionen. Sie sollen eine dauerhafte Remission ermöglichen und dabei gut verträglich sein. Ziel sei eine Vermeidung von Folgeschäden und die Verbesserung von Lebensqualität, Teilhabe am Alltag und einer altersgerechten Entwicklung der Kinder und Jugendlichen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl) ^a
Ausgangsbasis: GKV-Versicherte im Alter zwischen 6 und < 18 Jahren im Jahr 2018			8 238 935
1	Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit JIA	0,149	12 301
2	Patientinnen und Patienten mit EAA	10–12,7	1236–1565
3	Patientinnen und Patienten mit aktiver EAA	65	824–989
4	Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie oder mit Unverträglichkeit gegenüber dieser Therapie	28,9	239–288
5	Hochrechnung auf das Jahr 2022	101,5	243–293

a. Abweichungen der Patientenzahlen sind rundungsbedingt
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA)

Der pU ermittelt zunächst die Prävalenz der JIA und zieht hierzu eine GKV-Routinedatenanalyse basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) heran. Die Forschungsdatenbank setzt sich laut pU aus longitudinalen Abrechnungsdaten von über 60 gesetzlichen Krankenkassen (hauptsächlich Betriebs- oder Innungskrankenkassen) und ca. 8 Millionen gesetzlich Versicherten zusammen. Herangezogen wurde eine, nach Angaben des pU bezüglich Alter und Geschlecht, repräsentative Stichprobe von circa 4 Millionen Versicherten [3].

In die Analyse wurden Versicherte eingeschlossen, die im Analysejahr 2018 sowie im Vor- als auch im Folgejahr durchgängig versichert waren. Hiervon wurden diejenigen Versicherten betrachtet, die am 01.01.2018 zwischen 6 und < 18 Jahre alt waren. Versicherte wurden als Patientinnen und Patienten mit JIA aufgegriffen, wenn sie eine gesicherte ambulante Diagnose aufwiesen. Folgende Diagnosecodes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) galten dabei in Anlehnung an eine Auswertung des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland [4] als JIA:

- M08.- (Juvenile Arthritis) oder
- M09.0-* (Juvenile Arthritis bei Psoriasis) alleine oder in Kombination mit L40.5† (Psoriasis-Arthropathie).

Eine Diagnose musste in mindestens 2 verschiedenen Quartalen vorliegen und die 2. Diagnose innerhalb von 3 Quartalen nach dem ersten Quartal mit JIA-Diagnose dokumentiert worden sein. Die Kombination der Diagnosecodes M09.0-* und L40.5† musste innerhalb desselben Quartals oder innerhalb von 2 aufeinanderfolgenden Quartalen dokumentiert worden sein.

Die auf Basis der Forschungsdatenbank ermittelte Patientenzahl wurde laut pU alters- und geschlechtsstandardisiert für die Versicherten im Alter von 6 bis < 18 Jahren in der GKV und auf diese hochgerechnet. Die entsprechenden Versichertenangaben wurden laut pU Daten des Bundesamts für Soziale Sicherung für das Jahr 2018 entnommen. Das Alter wurde dabei differenziert nach 6 Altersgruppen, die jeweils 2 Altersjahre umfassen. Anschließend wurden diese Anzahlen gerundet und aufsummiert.

Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 12 301 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit einer JIA in der GKV an. Bezogen auf die GKV-Versicherten im Alter zwischen 6 und < 18 Jahren im Jahr 2018 entspricht dies einem gerundeten Anteilswert von 0,149 %.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit EAA

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer EAA unter denjenigen mit der übergeordneten JIA (Schritt 1) zu ermitteln, zieht der pU 2 Studien heran.

Zum einen zieht der pU eine systematische Übersichtsarbeit von Thierry et al. (2014) [5] heran, bei der u. a. die Prävalenz der JIA und ihren Kategorien in Europa analysiert wurde. Es wurden extrahierte Prävalenzangaben für die europäische Bevölkerung alters- und geschlechtsstandardisiert für das Jahr 2010. Laut pU lässt sich der Publikation eine Prävalenz der EAA gemäß der Definition der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) von 0,003 % entnehmen und eine entsprechende Prävalenz der JIA von 0,030 %. Der Prävalenz der JIA gemäß der ILAR-Definition lagen laut Thierry et al. 7 Studien aus den Jahren 1999 bis 2006 aus 4 europäischen Ländern zugrunde (Tschechien, Estland, Frankreich und Spanien). Um den Anteil der Kategorie EAA innerhalb der JIA zu ermitteln, dividiert der pU die Prävalenz der EAA durch die Prävalenz der JIA und weist als Ergebnis einen Anteilswert von 10 % der EAA aus. Diesen zieht der pU heran um für die untere Grenze eine Anzahl von 1236 Patientinnen und Patienten mit EAA zu ermitteln.

Zum anderen berücksichtigt der pU den Bericht zur Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums für das Berichtsjahr 2018 [6]. Demnach nahmen bundesweit 61 Einrichtungen an der Erhebung teil, darunter 50 Kliniken und 11 niedergelassene Kinderärztinnen und Kinderärzte. Die Daten basieren auf Arzt- und Patientenfragebögen zu Kindern und Jugendlichen, die im Berichtsjahr aufgrund ihrer entzündlich-rheumatischen Erkrankung eine der teilnehmenden Einrichtungen aufsuchten. Insgesamt 7695 Kinder und Jugendliche mit JIA und bekannter JIA-Kategorie wurden auf diese Weise erfasst, darunter 12,8 % mit einer EAA. Der pU zieht einen leicht abweichenden Anteilswert von 12,7 % heran und ermittelt hiermit für die obere Grenze eine Anzahl von 1565 Patientinnen und Patienten mit EAA.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit aktiver EAA

Um nur diejenigen Patientinnen und Patienten mit EAA zu erfassen, die gemäß Anwendungsgebiet an einer aktiven Erkrankung leiden, zieht der pU aus dem o. g. Bericht zur Kerndokumentation [6] einen Anteilswert heran, der anhand des Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10 (cJADAS10) ermittelt wurde. Der cJADAS10 misst die Krankheitsaktivität einer EAA anhand von maximal 10 aktiven Gelenken. Die Kerndokumentation weist für das Jahr 2018 bei 64,7 % der Patientinnen und Patienten mit EAA eine aktive Erkrankung (cJADAS10 > 1) aus. Der pU rundet die Angabe auf 65 % auf und ermittelt auf dieser Basis eine Anzahl von 824 bis 989 Patientinnen und Patienten mit aktiver EAA.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie oder Unverträglichkeit

Der pU zieht eine retrospektive Analyse der Daten zur o. g. Kerndokumentation von Klotsche und Minden (2020) heran [7]. In die Auswertung wurden von den Patientinnen und Patienten mit EAA-Diagnose im Jahr 2018 (n = 988) diejenigen eingeschlossen, für die mindestens 1 weitere Dokumentation aus den Vorjahren 2008 bis 2017 vorlag (n = 657). In der Studie wurde unzureichendes Ansprechen auf eine konventionelle Therapie oder eine Unverträglichkeit

dieser über einen Therapiewechsel auf ein biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (bDMARD) geschätzt, nachdem zuvor nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und konventionelle systemische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD) angewendet worden waren. Ein solcher Therapiewechsel wurde bei 190 (28,9 %) Patientinnen und Patienten beobachtet.

Auf Basis dieses Anteilswertes ermittelt der pU eine Anzahl von 239 bis 288 Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie ansprechen oder diese nicht vertragen.

Schritt 5: Hochrechnung auf das Jahr 2022

Anhand der vom Statistischen Bundesamt ermittelten Anzahl der 6- bis < 18-Jährigen gemäß des Bevölkerungsstandes zum Stichtag des 31.12.2018 (8 931 302) und der entsprechenden auf Basis der Variante 2 (G2L2W2) zum Stichtag des 31.12.2022 vorausgerechneten Anzahl (9 065 000) gibt der pU eine Veränderungsrate für die Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren am 31.12.2022 im Vergleich mit dem 31.12.2018 in Höhe von plus 1,5 % an [8]. Für das Jahr 2022 ermittelt der pU daher eine Zielpopulation von 243 bis 293 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Der pU schließt in seiner Herleitung der GKV-Zielpopulation (siehe Abschnitt II 1.3.1) Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von < 18 Jahren ein und geht implizit davon aus, dass auch Patientinnen und Patienten, die in ihrem 16. oder 17. Lebensjahr neu erkranken, vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Neu erkrankte Patientinnen und Patienten in diesem Alter sind jedoch nicht der juvenilen Erkrankungsform (laut Leitlinie [9] Beginn der Erkrankung vor dem 16. Lebensjahr) zuzurechnen und demnach nicht vom Anwendungsgebiet umfasst.

Abweichendes Alter zwischen der Patientenpopulation in Schritt 1 und den Anteilswerten der Schritte 2 bis 4

Die Patientenzahl in Schritt 1 bezieht sich auf Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 6 und < 18 Jahren. Die Anteilswerte der Schritte 2 bis 4 beziehen sich auf abweichende Altersgruppen der Kinder- und Jugendlichen und umfassen auch jüngere Patientinnen und Patienten. Dies ist mit Unsicherheit verbunden.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit EAA

Es ist nicht auszuschließen, dass dem vom pU herangezogenen Anteilswert für die EAA in der Publikation eine abweichende Abgrenzung der Kategorien der JIA („spondylarthropathies and enthesitis related arthritis“) zugrunde liegt.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit aktiver EAA

Der pU setzt das Kriterium einer aktiven Erkrankung um, indem nur Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsaktivität von cJADAS10-Wert > 1 herangezogen werden. Durch diese Operationalisierung bleiben sämtliche Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die aktuell behandelt werden und dabei einen cJADAS10-Wert ≤ 1 aufweisen. Es ist nicht ausgeschlossen, dass diese Patientinnen und Patienten vormals unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie oder Unverträglichkeit

Es bleiben bei dem Anteilswert diejenigen mit fehlendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie oder Unverträglichkeit unberücksichtigt, bei denen der Therapiewechsel in 2018 noch nicht erfolgte.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU zieht eine GKV-Routinedatenanalyse zur Prävalenz und Inzidenz der JIA für die Jahre 2015 bis 2018 heran [10,11]. Da die Ergebnisse laut pU keinen klaren Trend zeigen, geht er davon aus, dass sowohl Prävalenz als auch Inzidenz in den nächsten Jahren konstant bleiben. Auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes in der Variante 2 (G2L2W2) [8] projiziert der pU die Inzidenz (0,025 %) und Prävalenz (0,150 %) der JIA aus dem Jahr 2018 auf die Jahre 2022 bis 2027. Hieraus ergibt sich eine leichte Zunahme der jeweiligen Anzahlen.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten^a	Kommentar
Secukinumab	Kinder und Jugendliche mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen	243–293	Die Angaben des pU sind insgesamt aufgrund des methodischen Vorgehens bei der Herleitung mit Unsicherheit behaftet.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 F, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat für Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Gemäß G-BA werden im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Etanercept und Adalimumab als geeignete Komparatoren für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren angesehen. Der pU stellt die Kosten für Etanercept und Adalimumab dar; bei Etanercept für Jugendliche ab 12 Jahren, gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet [12].

Der pU vernachlässigt die Darstellung der Kosten von Methotrexat als potenzielle Kombinationstherapie zu Secukinumab.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Secukinumab, Etanercept und Adalimumab entsprechen den Fachinformationen [1,2,12,13]. Für Etanercept und Adalimumab rundet der pU die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr auf 2 Nachkommastellen.

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Secukinumab, Etanercept und Adalimumab entsprechen den Fachinformationen [1,2,12,13]. Der Verbrauch richtet sich jeweils nach dem Körpergewicht.

Für Secukinumab sieht die Fachinformationen bei einem Körpergewicht < 50 kg eine monatliche Erhaltungsdosis von 75 mg vor, bei einem Körpergewicht \geq 50 kg eine monatliche Erhaltungsdosis von 150 mg [1,2]. Der pU berechnet die Spanne der Jahrestherapiekosten daher mit einem Verbrauch von 75 mg bis 150 mg pro Gabe. Dies ist im Abgleich mit dem durchschnittlichen Körpergewicht der jüngsten bzw. ältesten relevanten Altersgruppe (23,6 kg in der Altersgruppe von 6 bis unter 7 Jahren bzw. 67,0 kg in der Altersgruppe von 17 bis unter 18 Jahren [14]) plausibel.

Für Etanercept beträgt die empfohlene Dosierung laut Fachinformation 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis), verabreicht als eine 2-mal wöchentliche Injektion mit einem Zeitabstand von 3 bis 4 Tagen zwischen den einzelnen Injektionen oder 1-mal wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) [12]. Entsprechend setzt der pU für die Untergrenze das durchschnittliche Körpergewicht der Altersgruppe von 12 bis unter 13 Jahren an (47,1 kg [14]), da Etanercept im vorliegenden Anwendungsgebiet erst ab 12 Jahren

zugelassen ist). Aufgrund des zu berücksichtigenden Verwurfs ergibt sich laut pU ein Verbrauch von 2-mal wöchentlich 25 mg bzw. 1-mal wöchentlich 50 mg. Dies ist plausibel.

Für Adalimumab sieht die Angabe in der Fachinformation vor, dass Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 30 kg jede 2. Woche 20 mg des Wirkstoffs erhalten sollen und bei einem Körpergewicht ≥ 30 kg jede 2. Woche 40 mg [13]. Entsprechend setzt der pU eine Spanne von 20 mg bis 40 mg an. Dies ist im Abgleich mit dem durchschnittlichen Körpergewicht der jüngsten bzw. ältesten relevanten Altersgruppe (23,6 kg in der Altersgruppe von 6 bis unter 7 Jahren bzw. 67,0 kg in der Altersgruppe von 17 bis unter 18 Jahren [14]) plausibel.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Secukinumab, Etanercept und Adalimumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2022 wieder. Für Adalimumab in der Wirkstärke 40 mg und für Etanercept vernachlässigt der pU jedoch den Herstellerrabatt auf Basis des jeweiligen Festbetrags.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Secukinumab korrekt an, dass den Fachinformationen [1,2] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind. Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen für Etanercept und Adalimumab ergeben, sind überwiegend nachvollziehbar [12,13].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Secukinumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 4855,20 € bis 9304,44 €. Die Jahrestherapiekosten für Secukinumab beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Der pU ermittelt für Etanercept Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 12 625,43 €. Für Adalimumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 6488,65 € bis 12 625,43 €. Beide Angaben der Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Unter Berücksichtigung des Herstellerrabattes für Adalimumab in der Wirkstärke 40 mg und für Etanercept ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten sowohl für Etanercept als auch für die obere Spanne der Arzneimittelkosten für Adalimumab. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Secukinumab	Kinder und Jugendliche mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen	4855,20–9304,44	0	0	4855,20–9304,44	Die Angaben des pU sind plausibel
Secukinumab + Methotrexat		keine Angaben				Der pU vernachlässigt die Darstellung der Kosten von Methotrexat als potenzielle Kombinationstherapie zu Secukinumab.
Etanercept ^{b,c}		12 416,08	209,35	0	12 625,43	Unter Berücksichtigung des Herstellerrabattes ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
Adalimumab ^c		6279,30–12 416,08	209,35	0	6488,65–12 625,43	Unter Berücksichtigung des Herstellerrabattes für die Wirkstärke 40 mg ergeben sich für die Obergrenze niedrigere Arzneimittelkosten. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
<p>a. Angaben des pU b. Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen [12]. c. Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die Wirkstoffe Etanercept und Adalimumab durch den G-BA als geeignete Komparatoren für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren angesehen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass aufgrund weiterer zugelassener Wirkstoffe im Anwendungsgebiet nicht alle Patientinnen und Patienten der angegebenen GKV-Zielpopulation mit Secukinumab behandelt werden. Er macht hierzu jedoch keine quantitativen Angaben.

Der pU weist ferner auf Kontraindikationen gemäß Fachinformationen [1,2] hin und geht davon aus, dass Secukinumab überwiegend im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird.

II 3 Literatur

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

1. Novartis Pharma. Fachinformation Cosentyx 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 06/2022).
2. Novartis Pharma. Fachinformation Cosentyx 150 mg / 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Cosentyx 150 mg / 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 06/2022).
3. Wig, InGef, Novartis Pharma. ABSCHLUSSBERICHT - Epidemiologie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), der juvenilen Psoriasis-Arthritis (JPsA) und der Enthesitis-assoziierte Arthritis (Enthesitis Related Arthritis, ERA) auf der Basis von GKV-Routinedaten. 2021.
4. Thomschke S, Schulz M, Bätzing J. Epidemiologie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) in der ambulanten Versorgung – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten der Jahre 2009 bis 2015. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/10. Berlin. 2018. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=96>.
5. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Joint Bone Spine 2014; 81(2): 112-117. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.003>.
6. Minden K, Klotsche J, Niewerth M et al. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum - Bericht zur Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher. 2019.
7. Klotsche J, Minden K. Treatment data in patients with jPsA and ERA in the NPRD (Deutsches Rheuma-Forschungszentrums). 2020.
8. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018). BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2) [online]. 2021 [Zugriff: 05.03.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Ergebnis&levelid=1597914007306&acceptscookies=false#abreadcrumb>.
9. AWMF. S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“ [online]. 2019 [Zugriff: 04.12.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-0201_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf.
10. Novartis Pharma. Kalkulationen zur Ermittlung der Zielpopulationen Enthesitis-assoziierte Arthritis und juvenile Psoriasis-Arthritis. 2022.

11. Wig, InGef, Novartis Pharma. ERGEBNISSE - Epidemiologie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), der juvenilen Psoriasis-Arthritis (JPsA) und der Enthesitis-assoziierten Arthritis (Enthesitis-Related Arthritis, ERA) auf der Basis von GKV-Routinedaten. 2021.
12. Pfizer. Fachinformation Enbrel 25 mg (Stand 05/2021).
13. AbbVie. Fachinformation Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 06/2021).
14. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 31.12.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=21129623&p_sprache=D&p_help=4&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.