

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab (Cosentyx[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 B

aktive PsA

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	57
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	72
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	86
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	109
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	123
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	127
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	128
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	130
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	130
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	133
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	134
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	134
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	140
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	141
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	141

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: CASPAR-Kriterien zur Diagnose einer PsA	20
Tabelle 3-2: Einteilung der Schweregrade bei PsA (GRAPPA-Empfehlung).....	21
Tabelle 3-3: Therapieoptionen zur Behandlung einer PsA	27
Tabelle 3-4: Berechnung der Prävalenz von PsA.....	36
Tabelle 3-5: Übersicht der Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche zur Prävalenz der aktiven PsA	37
Tabelle 3-6: Prävalenzrate der PsA in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht	38
Tabelle 3-7: Berechnung der Inzidenz von PsA.....	39
Tabelle 3-8: Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche zur Inzidenz der PsA	39
Tabelle 3-9: Inzidenzrate der PsA in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht	41
Tabelle 3-10: Vor- und Nachteile der Datenerhebung	41
Tabelle 3-11: Fünf-Jahresprognosen für die Prävalenz und Inzidenz der aktiven PsA	42
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-13: Herleitung der Zielpopulation.....	44
Tabelle 3-14: Angaben zur Anzahl der Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) angesprochen haben.....	46
Tabelle 3-15: Herleitung der Subpopulation A	47
Tabelle 3-16: Herleitung der Subpopulation B	49
Tabelle 3-17: Übersicht der Literaturangaben zu Patienten, die unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen oder diese nicht vertragen.....	50
Tabelle 3-18: Herleitung der Subpopulation C	51
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-23: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Secukinumab	75
Tabelle 3-24: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Etanercept.....	75

Tabelle 3-25: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Adalimumab	75
Tabelle 3-26: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Infliximab	76
Tabelle 3-27: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Golimumab	76
Tabelle 3-28: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für MTX während der Erhaltungstherapie	76
Tabelle 3-29: Berechnung der DDD und Angabe der amtlichen DDD aus der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation	77
Tabelle 3-30: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	79
Tabelle 3-31: Kosten der jeweils günstigsten Packungen von MTX-Tabletten pro Stärke und Packungsgröße	85
Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	86
Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	94
Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die Subpopulation A insgesamt)	97
Tabelle 3-35: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die Subpopulation B insgesamt)	100
Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die Subpopulation C insgesamt)	103
Tabelle 3-37: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die Zielpopulation insgesamt)	106
Tabelle 3-38: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Secukinumab als Mono- und Kombinationstherapie mit MTX als Tablette	109
Tabelle 3-39: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Etanercept	110
Tabelle 3-40: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Adalimumab....	111
Tabelle 3-41: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Infliximab als Kombinationstherapie mit MTX-Tabletten	112
Tabelle 3-42: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Golimumab als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten	113
Tabelle 3-43: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und in den jeweiligen Populationen)	115

Tabelle 3-44: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und in den unterschiedlichen Populationen).....	117
Tabelle 3-45: Erwartete Jahrestherapiekosten für die GKV für die Secukinumab-Patientenanzahl.....	126
Tabelle 3-46: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	135

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schema: Herleitung der Subpopulation A als Schnittmenge aus der Zielpopulation und den Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.....	47
Abbildung 3-2: Schema: Herleitung der Subpopulation B als Teilmenge der Zielpopulation: Patienten, die mit TNF- α -Inhibitoren behandelt werden („TNF- α -Inhibitoren“) und die unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen oder diese nicht vertragen („TNF-IR“).....	49
Abbildung 3-3: Schema: Herleitung der Subpopulation C durch Subtraktion der Summe aus Subpopulation A und B nach Abzug der Schnittmenge aus A und B ($A \cap B$)	52
Abbildung 3-4: Flussdiagramm der orientierenden Literaturrecherche zur Identifizierung von Publikationen zur Prävalenz der PsA	55
Abbildung 3-5: Flussdiagramm der orientierenden Literaturrecherche zur Identifizierung von Publikationen zur Inzidenz der PsA	56

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACR	American College of Rheumatology
AK	Arzneimittelkosten
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
AS	Ankylosierende Spondylitis
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CASPAR	CLASsification criteria for Psoriatic ARthritis
cm	Zentimeter
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d	day (Tag)
DDD	Defined Daily Dose
Destatis	Statistisches Bundesamt
d. h.	das heißt
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
dt.	deutsch
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	et cetera
EULAR	European League Against Rheumatism
EU	Europäische Union
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue
g	Gramm

Abkürzung	Bedeutung
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
h	hour (Stunde)
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBs	Hepatitis-B surface
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes-Immundefizienz-Virus
HRI	Health Risk Institute
ICD-10 GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
IFN	Interferon
IL	Interleukin
i.m.	intramuskulär
inkl.	inklusive
IU	International Unit
i. v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
l	Liter
Lsgn.	Lösungen
M	Monat
MAK	Monoklonaler Antikörper
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
ml	Milliliter
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NFκB	Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDE-4	Phosphodiesterase 4
PhGADA	Physician's Global Assessment of Disease Activity
PsA	Psoriasis-Arthritis
PsARC	Psoriasis-Arthritis Response Criteria
PtGADA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
RA	Rheumatoide Arthritis
RMP	Risk Management Plan
RANKL	Receptor Activator of NFκB Ligand
s. c.	subkutan
SF-36 PCS	Short Form (36) Health Survey Physical Component Summary
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Stk.	Stück
s. u.	siehe unten
Tbl.	Tablette(n)
Th-Zelle	T-Helfer-Zelle
TNF	Tumornekrosefaktor
TNF-IR	anti-TNF-α Inadequate Responder
u. a.	unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschte Ereignisse
W	Woche
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus

Abkürzung	Bedeutung
z. B.	zum Beispiel
ZK	Zusatzkosten

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Secukinumab (Cosentyx®), allein oder in Kombination mit MTX, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (1).

Bei einer PsA beträgt die empfohlene Dosis für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder für Patienten, die unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen, 300 mg Secukinumab als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen null, eins, zwei und drei, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen beginnend ab Woche vier. Für alle anderen Patienten in diesem Anwendungsgebiet beträgt die empfohlene Dosis 150 mg Secukinumab subkutan mit Startdosen in den Wochen null, eins, zwei und drei, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen beginnend ab Woche vier (1).

Aus den unterschiedlichen Dosierungsschemata ergeben sich für das Dossier die folgenden drei Subpopulationen:

- Subpopulation A: Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis
- Subpopulation B: Patienten, die unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen
- Subpopulation C: Patienten, die keine gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis haben und nicht unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen

Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet die TNF- α -Inhibitoren Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab ggf. in Kombination mit MTX für alle drei Subpopulationen benannt (2). Da der Nachweis eines Zusatznutzens von Secukinumab nach der vom G-BA im Nutzenbewertungsverfahren verwendeten Methodik gegenüber keiner dieser zweckmäßigen Vergleichstherapien geführt werden kann, wird in diesem Dossier keine zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Da sich spät im Verlauf der Entwicklung von Secukinumab in der Indikation PsA zwei unterschiedliche Dosierungen für unterschiedliche Patientengruppen ergeben haben, wurden insgesamt zwei Beratungsgespräche in Anspruch genommen.

Ein erstes Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA in der Indikation PsA fand am 04. November 2013 statt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV-Beratungsanforderung 2013-B-081 (3)). Der G-BA legte darin als zweckmäßige Vergleichstherapie einen TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit MTX fest (3).

Das zweite Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA in der Indikation PsA fand am 09. September 2015 statt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV-Beratungsanforderung 2015-B-087 (2)). Der G-BA legte darin als zweckmäßige Vergleichstherapie einen TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit MTX für alle drei Subpopulationen fest (2).

Der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zu den Beratungsgesprächen mit der Geschäftsstelle des G-BA basieren auf den Niederschriften (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV-Beratungsanforderung 2013-B-081 (3) und Beratungsanforderung 2015-B-087 (2)).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 11/2015). 2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2015-B-086 und 2015-B-087 (Secukinumab zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis und der aktiven Psoriasis Arthritis). 2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2013-B-080, 2013-B-081, 2013-B-082 und 2013-B-083 (Secukinumab zur Behandlung der Spondylitis (2013-B-080), der Psoriasis-Arthritis (2013-B-081), der Uveitis (2013-B-082) sowie der Plaque-Psoriasis (2013-B-B-083)). 2014.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die PsA ist eine chronische, entzündliche, rheumatische Erkrankung und gehört zur Gruppe der seronegativen Spondyloarthropathien (1).

Bei der PsA sind der Befall der Haut (Psoriasis) und Nägel sowie der Gelenke (Arthritis) charakteristisch, wobei die Gelenkentzündungen typischerweise asymmetrisch an peripheren Gelenken auftreten und sich in Form von Schmerz und Schwellung äußern (1). Folgen dieser Entzündungen sind häufig eine Daktylitis. Auch eine Beteiligung der axialen Gelenke oder der Entesen kann bei der PsA vorkommen (2). Bei ihrer Entstehung spielen sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine wichtige Rolle. Sie tritt typischerweise ab dem 45. Lebensjahr auf und betrifft Männer und Frauen gleichermaßen (1).

Beschreibung der Erkrankung

Symptomatik und Krankheitsverlauf

Die PsA ist eine chronische, unheilbare Erkrankung. Sie kann in jedem Alter auftreten, manifestiert sich jedoch meistens zwischen dem 45. und 54. Lebensjahr (1). Die Krankheit verläuft bei jedem Patienten unterschiedlich und kann schubweise auftreten, wobei einzelne Schübe mit Blick auf die Symptomatik bei jedem Patienten individuell verlaufen (3, 4). Faktoren wie Infektionen oder Trauma können die Erkrankung auslösen (1). Insbesondere bei den psoriatischen Symptomen der Haut können solche Faktoren zudem zu Schüben führen und dadurch negativ zum Krankheitsverlauf beitragen (5).

In der Regel zeigen PsA-Patienten zuerst Symptome einer Psoriasis. Bei 20-30 % (6) der Psoriasis-Patienten entwickelt sich im weiteren Verlauf der Psoriasis eine Gelenkbeteiligung, wodurch die Erkrankung dann als PsA zu klassifizieren ist. Bei 15 % der Patienten entwickeln sich jedoch zuerst Gelenk-Symptome und eine Psoriasis tritt erst im weiteren Krankheitsverlauf auf (1).

Die psoriatischen Hautveränderungen sind durch drei Charakteristika gekennzeichnet: Rötung (Erythem), Schuppung (Desquamation) und Verdickung der Haut (Induration). Als Folge kann der Patient unter starkem Juckreiz leiden (7). Dabei sind die folgenden Körperstellen am häufigsten (Prädilektionsstellen) von Schuppenflechtenherden betroffen: Streckseiten der Arme, Handrücken, Knie, tiefer Rücken/Gesäß, Kopfhaut, Bauchnabel und Körperfalten (z. B. die Analfalte) (1, 5, 8).

Bei einer PsA können alle Formen der Psoriasis vorkommen (1). Bei der häufigsten Form, der Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris), kommt es zunächst zu einzelnen erythemato-squamösen Plaques, die sich im Zeitverlauf vergrößern und mit anderen Plaques zusammenschließen können. Die betroffenen Areale zeigen dicke, fest haftende, gelb bis silbrig glänzende Schuppen (5, 8, 9).

Häufig sind bei einer PsA auch die Nägel betroffen. Dabei können die Fingernägel als Folge eines gestörten Nagelwachstums (subunguale Onychodystrophie) z. B. eingerissen, zersplittert, verdickt oder komplett zerstört sein (1, 8). Häufig treten auch die sogenannten Tüpfel- oder Grübchennägel oder eine gelbliche Verfärbung der Nägel (Ölflecken) auf (1). Eine Nagelbettbeteiligung (distale Onycholyse) kann zudem mit starken Schmerzen und Funktionseinschränkungen einhergehen (8).

Die Veränderungen der Gelenke werden vom Patienten häufig in Form von Schwellung und Druckempfindlichkeit sowie Schmerzen empfunden (10). Moll und Wright haben 1973 die Erkrankung, basierend auf der Art der Gelenkbeteiligung, in fünf Muster klassifiziert (1):

1. Asymmetrische Oligoarthritis

Hierbei handelt es sich um eine asymmetrische Beteiligung von ein bis drei, maximal fünf Gelenken (z. B. Knie, Hüfte, Knöchel oder Handgelenk) (1, 4). Fast 50 % aller PsA-Patienten zeigen dieses Muster (1). Bei der asymmetrischen Beteiligung der distalen Gelenke sind diese zudem häufig im Strahl betroffen, sodass z. B. alle Gelenke und Sehnen eines Fingers entzündet sind. Die Gelenkentzündung und Enthesitis führen häufig zu einer Daktylitis und den für die PsA typischen wurstförmig deformierten, geschwollenen Fingern (Wurstfinger) (1).

2. Distale interphalangeale Arthritis

Sie kann symmetrisch oder asymmetrisch sein und viele oder nur wenige Gelenke betreffen. Häufig sind anliegende Nägel beteiligt und es kommt zu einer progressiven Knochenerosion.

3. Symmetrische Polyarthritis

Diese äußert sich ähnlich wie bei der RA als Entzündung der Mittelhandknochen und der proximalen Interphalangealgelenke. Die Patienten sind jedoch in der Regel Rheumafaktornegativ (1).

4. Arthritis mutilans

Bei dieser Form sind häufig kleine Gelenke betroffen. Als Folge der Arthritis mutilans kommt es zu schweren Verkrüppelungen der Hände und Füße. Charakteristisch ist eine schwere Erkrankung, die mit Osteolyse der Finger- und Zehenknochen und der Mittelfußknochen und Mittelhandknochen einhergeht und zu gelenkzerstörenden Veränderungen bis hin zur Auflösung des Knochens führen kann. Röntgenologisch sichtbar werden diese Veränderungen durch „eingeschrumpfte“ Finger, auch Teleskopfinger genannt. Bei Teleskopfingern erscheint der Finger verkürzt und kann durch Zug auf die ursprüngliche Größe zurückgeführt werden (11, 12). Des Weiteren können Pencil-in-cup-Deformationen entstehen, bei denen sich der mittlere Knochen des Fingers zuspitzt und der Endknochen sich wie ein Kelch abrundet (13).

5. Spondylitis und/oder Sakroiliitis

Wie bei der AS sind die Gelenke der Wirbelsäule entzündet (Spondylitis). Dies kann im weiteren Verlauf zur Verknöcherung und Versteifung führen. Des Weiteren können die Sakroiliakalgelenke entzündet sein. Die Entzündungen der Gelenke sind aber weniger beeinträchtigend als bei einer AS und die Mutation des HLA-B27-Allels ist nicht so häufig (1). Die Wirbelbeteiligung ist zudem im Gegensatz zur AS asymmetrisch (4).

Des Weiteren leiden Patienten mit einer PsA häufig unter Fatigue, was mit Müdigkeit und Abgeschlagenheit einhergeht, sodass sie körperliche und mentale Arbeit nur begrenzt ausführen können (14). Wie bei anderen Spondyloarthriden kann auch mit der PsA eine Uveitis assoziiert sein, vor allem mit einem schleichenden Beginn. Diese kann beidseitig und posterior auftreten (15, 16).

Verlauf

Die PsA manifestiert sich zu Krankheitsbeginn häufig zunächst als milde Erkrankung mit oligoartikulärer Gelenkbeteiligung, die Anzahl der betroffenen Gelenke nimmt jedoch mit dem weiteren Krankheitsverlauf zu und äußert sich bei 20 % aller Patienten als schwerwiegende Erkrankung mit polyartikulärer Gelenkbeteiligung (11). In der Regel sind Schweregrad und Verlauf der PsA unterschiedlich ausgeprägt. Ein progredienter Verlauf ist durch eine Ausweitung auf eine größere Hautfläche oder weitere Gelenke sowie durch zunehmende Intensität der Symptome charakterisiert (11, 17). Folgen dieser chronischen Entzündung sind Zerstörung der Gelenke und damit einhergehende Funktionseinschränkungen und Bewegungsschmerzen (18, 19).

Risikofaktoren und Pathogenese

Wie auch bei anderen multifaktoriellen Erkrankungen haben genetische und Umweltfaktoren bzw. exogene Triggermechanismen eine wichtige Bedeutung bei der Entstehung der PsA (1). Es wird davon ausgegangen, dass mehrere genetische Faktoren zusammenspielen, wobei besonders die Expression von HLA-Cw6 und HLA-B27 eine bedeutende Rolle spielt (1). Infektionen, Trauma oder sich wiederholende Bewegungen können zudem auslösend für die Erkrankung sein (1).

Durch die genannten Faktoren wird bei der Pathogenese der PsA ein fehlgesteuerter immunologischer Prozess eingeleitet. Zellen des angeborenen Immunsystems, z. B. plasmazytoide dendritische Zellen, werden zu Beginn der Entzündungskaskade fälschlicherweise aktiviert und sezernieren Botenstoffe wie Interleukine, Interferone oder TNF- α . Diese Botenstoffe wirken entzündungsfördernd (pro-inflammatorisch) und aktivieren myeloide dendritische Zellen. Im nächsten Schritt der Entzündungskaskade präsentieren die aktivierten myeloiden dendritischen Zellen Antigene auf ihrer Zelloberfläche und sezernieren die pro-inflammatorischen Botenstoffe IL-12 und IL-23. Damit wird ein pathologischer Prozess im adaptiven Immunsystem eingeleitet (20).

IL-23 spielt im weiteren Schritt eine wichtige Rolle bei der Differenzierung von naiven T-Zellen zu T-Helfer-Zellen (Th1 und Th17), welche die zellvermittelte Abwehr des adaptiven Immunsystems aktivieren (20). Diese differenzierten Effektorzellen wandern ins Gewebe der Haut oder der Synovia, wo sie körpereigene Zellstrukturen als körperfremd erkennen. Außerdem sezernieren die Effektorzellen pro-inflammatorische Botenstoffe, wie z. B. das Zytokin IL-17A.

IL-17A bewirkt eine Hyperproliferation der synovialen Zellen im Gelenk, sodass eine Multizellschicht entsteht und sich das Gewebe vergrößert (progressive Hyperplasie) (1, 21). Durch die Infiltration von Immunzellen, wie Lymphozyten oder Monozyten, wird zudem die Bildung von Ödemen gefördert, die sich symptomatisch als Schwellung äußern und sowohl bei der Haut- als auch bei der Gelenkbeteiligung eine Rolle spielen (1).

IL-17A aktiviert den NF κ B-Signalweg in Fibroblasten und Synovialzellen und induziert unter anderem die Expression des Proteins RANKL, welches eine wichtige Rolle bei der Regulation von Knochenauf- und abbau spielt. Dies führt zu einer erhöhten Osteoklastogenese und Knochenabsorption und somit zu einer destruktiven Arthritis, die sich durch Knochenerosionen manifestiert (20).

Des Weiteren wirkt IL-17A u. a. auf die hornbildenden Zellen (Keratinocyten) in der Epidermis. Dadurch wird eine Hyperproliferation der Keratinocyten ausgelöst und die Produktion antimikrobieller Peptide und weiterer Botenstoffe wie Chemokine induziert (1, 21).

Die gesteigerte Proliferation und eine gestörte Ausreifung der Keratinocyten sind die Ursache für die beobachtete Hyperparakeratose. Diese Eigenschaft und die bereits beschriebene Hyperproliferation führen schließlich zu der Psoriasis-typischen Schuppung der Haut (1). Die antimikrobiellen Peptide und Chemokine wirken positiv rückkoppelnd auf die Zellen des angeborenen Immunsystems, die am Anfang der Signalkaskade stehen, sodass der Entzündungsprozess weiter verstärkt wird. Zudem bewirken die Chemokine, dass weitere Immunzellen wie neutrophile Granulozyten in das entzündete Gewebe einwandern. Als Folge können sterile Mikroabszesse entstehen. Darüber hinaus wird durch die Entzündungskaskade eine Umstrukturierung des Gewebes induziert. Eine Erweiterung und Vermehrung von oberflächennahen Blutgefäßen führt zudem zu der typischen Rötung in der Psoriasis (1, 21).

IL-17A stellt somit in der Pathogenese der PsA eine wichtige Verbindung zwischen adaptivem Immunsystem, Keratinozyten bzw. Synovialzellen und den Entzündungssymptomen dar (20). Demnach eignet sich die Hemmung von IL-17A als direkter und zielgerichteter Therapieansatz bei der PsA.

Komorbiditäten

Die PsA ist als systemische Erkrankung mit verschiedenen anderen Erkrankungen (Komorbiditäten), wie z. B. chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und metabolischen Veränderungen wie Diabetes mellitus Typ II, dem Metabolischen Syndrom und Fettleibigkeit assoziiert (22). Weiterhin existiert ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall (23). Ferner gibt es starke Hinweise für eine Assoziation mit psychischen Störungen, beispielsweise Angstzuständen und Depressionen (22).

Fettleibigkeit und arterielle Hypertonie sind auch aus versorgungspolitischer Sicht bedeutsam, was in einer eigens für dieses Dossier durchgeführten Analyse von GKV-Routinedaten deutlich wird (Abschnitt 3.2.3). Über die bekannten Komorbiditäten hinaus traten in der durchgeführten Analyse vermehrt essentielle Hypertonien, Rückenschmerzen, Akkomodationsstörungen und Refraktionsfehler bei PsA-Patienten auf, für welche medizinische Leistungen erbracht wurden (24).

Diagnose und Einteilung der Krankheitsstadien

Diagnose

Da sich die Gelenkbeteiligung bei den meisten Patienten erst im späteren Verlauf der Erkrankung entwickelt und zunächst oft nur die psoriatischen Hautsymptome in Erscheinung treten, ist die Diagnosestellung bei PsA-Patienten häufig schwierig und erfordert die Zusammenarbeit von Dermatologen und Rheumatologen (1). Die Diagnose erfolgt nach den CASPAR-Kriterien (25). Die Kriterien sind erfüllt bei Patienten mit einer entzündlichen, artikulären Erkrankung eines Gelenks, der Wirbelsäule oder der Enthesen und der Erfüllung von ≥ 3 Punkten in den folgenden fünf Kategorien (siehe Tabelle 3-1):

Tabelle 3-1: CASPAR-Kriterien zur Diagnose einer PsA

Kategorie	Kriterium	Punkte
1	Nachweis einer bestehenden Psoriasis diagnostiziert durch Rheumatologen oder Dermatologen	2
	Krankheitsgeschichte mit Psoriasis berichtet durch Patienten, Hausarzt oder Facharzt oder andere medizinische Fachkraft	1
	Positive Familienanamnese bei Verwandten ersten oder zweiten Grades berichtet durch Patienten	1
2	Typische psoriatische Nageldystrophie (einschließlich Onycholyse, Tüpfelung, Hyperkeratose), die bei einer ärztlichen Untersuchung festgestellt wurde	1
3	Ein negatives Testergebnis für den Rheuma-Faktor (bevorzugt bestimmt durch ELISA oder Nephelometrie)	1
4	Entweder eine bestehende Daktylitis (definiert als Schwellung eines gesamten Fingers oder Zeh) oder eine Krankheitsgeschichte einer Daktylitis, die von einem Rheumatologen diagnostiziert wurde	1
5	Röntgenologischer Nachweis einer juxtaartikulären Knochenneubildung, auftretend als krankheitsdefinierte gelenknahe Ossifikation (ausgenommen sind Osteophytenbildung), an Hand oder Fuß	1

Neben den klinischen Symptomen und Bildgebungsbefunden der CASPAR-Kriterien können Patientenberichte, Laborparameter wie das C-reaktive Protein und die Erythrozytensedimentationsrate sowie Gewebeproben der Haut oder der Synovia zur richtigen Diagnosestellung beitragen (26, 27).

Viele entzündliche, rheumatologische Erkrankungen zeigen ähnliche Symptome wie bei einer PsA-Erkrankung. Daher sollten andere Erkrankungen wie die RA, die AS, eine Osteoarthritis oder Gicht im Vorfeld differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden (26). Eine psoriatische Hautbeteiligung ist bei anderen rheumatologischen Erkrankungen nicht charakteristisch, kann aber gleichzeitig vorliegen. Zudem zeigen sich auch keine Daktylitis oder Nageldystrophien (26).

Im Vergleich zu einer RA, die eine häufige Differenzialdiagnose zur PsA darstellt, sind bei einer PsA in der Regel weniger Gelenke beteiligt und die Beteiligung verläuft meist asymmetrisch und nicht symmetrisch wie bei einer RA. Zudem treten die für die RA charakteristischen Rheumaknoten nicht auf (1, 11).

Klassifikation der Schweregrade

Der multisymptomatische Charakter der Erkrankung mit den unterschiedlich stark ausgeprägten Symptomen erschwert eine eindeutige Klassifikation nach Schweregraden. Die GRAPPA-Empfehlungen schlagen eine grobe Einteilung der Krankheitsstadien in mild, mittelschwer und schwer vor (17). Diese Einteilung bezieht sich aber auf den Schweregrad der einzelnen Symptome und nicht auf die Erkrankung im Gesamtkontext. Die unterschiedlichen Kriterien werden in Tabelle 3-2 aufgelistet:

Tabelle 3-2: Einteilung der Schweregrade bei PsA (GRAPPA-Empfehlung)

Symptom	leicht	mittelschwer	schwer
periphere Arthritis	< 5 betroffene Gelenke - Gelenkerosion röntgenologisch nicht sichtbar - kein Verlust der körperlichen Funktionen - minimaler Einfluss auf die Lebensqualität - Patienteneinschätzung: leichte Erkrankung	≥ 5 betroffene Gelenke (geschwollen oder druckempfindlich) - Gelenkerosion röntgenologisch sichtbar - mittelschwerer Verlust der körperlichen Funktionen - mittelschwerer Einfluss auf die Lebensqualität - Patienteneinschätzung: mittelschwere Erkrankung	≥ 5 betroffene Gelenke (geschwollen oder druckempfindlich) - schwere Gelenkerosion röntgenologisch sichtbar - schwerer Verlust der körperlichen Funktionen - starker Einfluss auf die Lebensqualität - Patienteneinschätzung: schwere Erkrankung
Hautbeteiligung	BSA < 5, PASI < 5, asymptomatisch	DLQI, PASI > 10, kein Ansprechen auf topische Therapie	BSA > 10, DLQI > 10, PASI > 10
axiale Beteiligung	- leichter Schmerz - kein Verlust der Funktionen	Verlust der körperlichen Funktion oder BASDAI > 4	unzureichendes Therapie-Ansprechen
Enthesitis	1 - 2 betroffene Stellen - kein Verlust der Funktionen	1 - 2 betroffene Stellen oder Verlust der Funktionen	> 2 betroffene Stellen oder Verlust der Funktionen oder unzureichendes Therapie-Ansprechen bei der Behandlung einer leichten bis mittelschweren Enthesitis
Daktylitis	- keine oder nur leichte Schmerzen - normale Funktion	erosive Erkrankung oder Verlust der Funktionen	unzureichendes Therapie-Ansprechen

Die Einteilung dieser Schweregrade dient dem behandelnden Arzt jedoch nur als Orientierung und definiert nicht, welche Therapiemaßnahmen durchzuführen sind. Diese werden patientenindividuell auf den Schweregrad der jeweiligen Symptome vom behandelnden Arzt abgestimmt (17).

Eine aktive PsA wird nach den EULAR-Empfehlungen definiert durch Vorhandensein eines oder mehrerer druckempfindlicher und entzündeter Gelenke und/oder druckempfindlicher Enthesitis und/oder daktylitischer Finger und/oder entzündlichem Rückenschmerz (28).

Als Verlaufskontrollen und zur näheren Beurteilung der Gelenksymptomatik werden Messinstrumente aus der Rheumatologie (ACR, HAQ-DI) heran gezogen:

ACR:

Die ACR-Kriterien dienen der Messung der Krankheitsaktivität und setzen sich aus sechs Einzelkriterien zusammen (29):

- Anzahl der druckempfindlichen und geschwollenen Gelenke
- Funktionsbehinderungsindex mittels HAQ-DI
- Schwere des Arthritis-bedingten Schmerzes (gemessen mittels VAS)
- Allgemeine Krankheitsaktivität bewertet durch den Arzt (PhGADA)
- Allgemeine Krankheitsaktivität bewertet durch den Patienten (PtGADA)
- C-reaktives Protein

Die ACR-Kriterien werden häufig auch als Ansprechkriterien verwendet, wobei eine ACR20, ACR50 oder ACR70 Response eine 20 %-ige, 50 %-ige oder 70 %-ige Verbesserung der aufgelisteten Kriterien in der Anzahl der druckempfindlichen und geschwollenen Gelenke und mindestens drei der fünf weiteren Kriterien bedeutet (29).

HAQ-DI:

Der HAQ-DI ist ein validiertes Messinstrument für die Erfassung verschiedener Aspekte der Beeinträchtigung durch die Erkrankung wie z.B. Bewegungs- und Funktionseinschränkungen, Schmerz oder Therapienebenwirkungen. Die erst genannten sind patientenrelevante krankheitsspezifische Symptome der PsA. Es konnte gezeigt werden, dass ein Funktionsverlust, gemessen mittels HAQ-DI, bei PsA-Patienten mit schlechter Prognose einhergeht (17).

Mit Hilfe des HAQ-DI werden die Beeinträchtigungen der körperlichen Funktionen bei chronischen Erkrankungen beschrieben. Er beinhaltet Fragen zur Feinmotorik der oberen Extremitäten, lokomotorische Aktivitäten der unteren Extremitäten sowie Aktivitäten die beide Extremitäten betreffen. Insgesamt besteht dieser Fragebogen aus 20 Fragen in acht Kategorien wie Ankleiden/Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene/Körperpflege, Erreichen von Gegenständen, Greifen sowie allgemeine tägliche Aktivitäten. Die Bewertung des HAQ-DI erfolgt durch eine Vier-Punkte-Skala von null bis drei (0 = ohne Probleme, 1 = einige Probleme, 2 = viele Probleme, 3 = unfähig zur Durchführung). Die Werte der Skalen werden addiert und durch die Anzahl der gültig beantworteten Skalen geteilt. Somit erhält man beim HAQ-DI einen Wert zwischen 0 und 3, wobei null als kleinster Wert bedeutet, dass keine Einschränkungen bei den beschriebenen Alltagstätigkeiten angegeben werden und drei als höchster Wert für die maximale Einschränkung steht (30).

Zur Beurteilung der psoriatischen Hautsymptome werden laut S3-Leitlinie der PASI, BSA und DLQI heran gezogen (9).

PASI:

Mittels PASI wird die Ausprägung der Symptome Erythem (Rötung), Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberflächen für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine ermittelt. Eine zuverlässige Einschätzung des Schweregrades einer Psoriasis ist mit diesem Index nur für mittelschwere bis schwere Erkrankungen möglich (9). Diese Bewertung erfolgt jeweils unabhängig für den Kopf, den Rumpf, die oberen und unteren Extremitäten. Anschließend werden die Symptomausprägungen gewichtet nach Körperarealen und deren Anteil an der Gesamtoberfläche des Körpers zusammengeführt (31, 32). Diese Vorgehensweise erlaubt eine objektive Zusammenführung und Bewertung aller Symptome. Der absolute PASI hat eine Bandbreite von 0 bis 72.

- Analog zum ACR wird der PASI häufig als Ansprechkriterium verwendet, wobei eine PASI50, PASI75, PASI90 oder PASI100 Response eine mindestens 50 %-ige, 75 %-ige, 90 %-ige oder 100 %-ige Verbesserung der Hautsymptomatik beschreibt. Eine PASI 50 Response kann gemäß deutscher Leitlinie bereits ein Minimalziel der Psoriasistherapie darstellen, sofern zugleich auch ein ausreichendes Ansprechen der Lebensqualität, gemessen am einem DLQI von höchstens 5, vorliegt (9).
- Eine PASI 75 Response ist das Therapieziel gemäß Leitlinie für alle Patienten, auch wenn der DLQI auf nicht höchstens 5 gesenkt werden konnte (9).
- Eine PASI 90 Response und eine PASI 100 Response entsprechen einer weitestgehend symptomfreien bzw. einer vollständig symptomfreien Haut und gehen über die aktuellen Therapieziele gemäß Leitlinie hinaus (9, 33). Die Erscheinungsfreiheit, d. h. die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis wird zwar als „grundsätzliches Ziel jeder Therapie“ bezeichnet, kann „realistisch betrachtet jedoch nicht bei allen Patienten erreicht werden (9).

BSA:

Mittels BSA wird der Prozentsatz der erkrankten Körperoberfläche ermittelt. Zur Vereinfachung der Berechnung wird die Handinnenfläche des Patienten als Flächenmaß verwendet, welche näherungsweise ein Prozent der Körperfläche ausmacht (8, 9).

DLQI:

Der DLQI ist ein Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Er enthält Fragen zu den sechs Domänen Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt.

Krankheitslast

Die PsA ist eine unheilbare, chronische Erkrankung, die sehr oft mit einer hohen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht. Vor allem die körperlichen und sozialen Einschränkungen durch Haut- und Gelenkmanifestationen sowie der chronische Verlauf der Krankheit belasten die Patienten (1).

Die Mortalität von PsA-Patienten wird als erhöht angegeben wobei eine aktive und schwere Erkrankung mit erhöhten systemischen Entzündungszeichen (gemessen über die Erythrozytensedimentationsrate), hoher Medikamentengabe und hohem radiologischen Schadensscore bei der ersten Visite, prognostische Faktoren für eine frühe Sterblichkeit sind (18).

Bei der PsA sind sowohl körperliche als auch soziale Einschränkungen belastend für die Patienten. Je mehr Gelenke betroffen sind und je größer die Krankheitsaktivität, umso stärker ist die körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten herabgesetzt (34). Zu den physischen Beschwerden, der Steifigkeit und den Schmerzen durch die Entzündung addieren sich bei der PsA die Symptome der Psoriasis mit sichtbaren Effloreszenzen, Juckreiz, Spannung und Schmerzen der Haut (26). Vor allem die Nagelpsoriasis, die häufig bei PsA-Patienten auftritt, ist aufgrund ihrer Sichtbarkeit zusätzlich zu Schmerzen und funktionellen Einschränkungen mit Depressionen, Sorgen und Unsicherheiten der Patienten assoziiert (34).

Der Einfluss der Krankheit auf den Alltag wird von den Patienten als moderat bis schwer angegeben und die Lebensqualität der Patienten ist reduziert (1, 34). Weitere Beschwerden zu Lasten der Lebensqualität sind Fatigue und Schlafstörungen (34). Die Patienten geben an, dass körperlicher Komfort, emotionale Gesundheit, Schlaf und Arbeitsfähigkeit am stärksten von der Krankheit beeinträchtigt sind (34). Zudem treten psychosoziale Probleme auf wie Scham, Schüchternheit und Depressionen und die Lebenszufriedenheit ist reduziert (34, 35).

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind erwachsene Patienten mit einer aktiven PsA, bei denen das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (36).

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden im Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf/Therapieziele

Die PsA ist eine chronische, unheilbare Krankheit, die in ihren Ausprägungen sehr heterogen verläuft. Bei der systemischen Erkrankung können periphere Gelenke genauso betroffen sein, wie das Achsenskelett, die Enthesen und Finger. Auch Haut und Nägel sind im Entzündungsgeschehen involviert (17). Fortschreitende und irreversible Schädigung der Gelenke durch die Erkrankung machen eine frühe Diagnose und eine schnell begonnene und wirksame Behandlung notwendig (26). Idealerweise sollte diese sowohl die Gelenkmanifestationen als auch die psoriatischen Hautsymptome kontrollieren (26). Die primären Ziele der Therapie sind die Symptomkontrolle in Gelenken und Haut, die Verhinderung struktureller Schäden und die Maximierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Normalisierung der Funktion und der Teilhabe am sozialen Leben. Dies wird vor allem durch die Reduktion der Entzündung erreicht, im Idealfall mit Erreichen einer Remission (26, 28).

Die Behandlung der aktiven PsA hat eine Verbesserung der Symptomatik der Gelenkmanifestationen als auch der psoriatischen Hautsymptome sowie der Lebensqualität zum Ziel. Eine frühe Diagnose und ein schneller Wirkungseintritt sind erstrebenswert, um Schmerzfreiheit zu erzielen sowie irreversible Erosionen der Gelenke zu verhindern und somit langfristig die Funktionalität zu erhalten (28).

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten/Therapie der Erkrankung

Die Therapie wird vom behandelnden Rheumatologen und/oder Dermatologen auf den Patienten zugeschnitten und sollte sowohl auf die Hautsymptome als auch die Gelenkmanifestationen der PsA abzielen (26). Der Patient sollte regelmäßig untersucht und die Behandlung entsprechend angepasst werden (28).

Unterstützend zur medikamentösen Therapie kann PsA-Patienten mit Physiotherapie und Patientenschulungen geholfen werden (37). Eine milde Form der PsA kann häufig bereits mit NSAR erfolgreich behandelt werden und sollte am Anfang der Therapie stehen (37).

NSAR sind wirksam bei Symptomen der peripheren Arthritis, es gibt jedoch keine Evidenz für eine Wirksamkeit bei Hautsymptomen (28). Kardiovaskuläre und gastrointestinale Risiken sollten bei der Behandlung mit NSAR berücksichtigt werden. Es wird eine Behandlung von möglichst kurzer Dauer und mit möglichst niedriger Dosis empfohlen (28).

Die lokale oder systemische Gabe von Glukokortikoiden kann eine sinnvolle Ergänzung zur Behandlung von peripheren Arthritiden, Enthesitis und Daktylitis sein. Die systemische Gabe von Glukokortikoiden sollte mit Vorsicht verordnet werden, da die Möglichkeit des Aufflammens der Hautsymptome besteht (28).

Bei weiterhin aktiver Erkrankung und einer schlechten Prognose kann eine Behandlung mit DMARD in Betracht gezogen werden. Eine aktive Krankheit ist laut EULAR-Empfehlungen definiert als ein oder mehrere entzündete und druckempfindliche Gelenke und/oder druckempfindliche Enthesen und/oder Fingergelenke und/oder entzündlicher Rückenschmerz. Allerdings heißt es in den EULAR-Empfehlungen weiter, dass für die Einleitung einer DMARD-Therapie nur die Gelenkbeteiligung von Bedeutung ist, mutmaßlich weil die Wirkung von klassischen DMARDs auf Enthesen und axiale entzündliche Rückenschmerzen nicht erwiesen ist (s. u.). Die Zahl aktiv entzündeter Gelenke wird hierbei insbesondere für die Prognose herangezogen, zusammen mit erhöhten Akut-Phase-Proteinen, fortschreitendem radiografischen Schaden, vorheriger Anwendung von Glukokortikoiden, Funktionsverlust und reduzierter Lebensqualität (28). Bei der Auswahl des DMARD sind solche zu bevorzugen, die sowohl für die Arthritis als auch für die Hautsymptomatik der Erkrankung indiziert sind. Des Weiteren sollte der Schweregrad der Psoriasis bei der Wahl des DMARD berücksichtigt werden. Nach den EULAR-Empfehlungen ist daher MTX das DMARD der ersten Wahl, da es eine große therapeutische Breite und verschiedene Applikationsformen bietet (28). Allen DMARDs ist gemein, dass sie nicht effektiv in der Behandlung der Enthesitis und axialen Erkrankung sind und auch keine Wirkung auf Gelenkschäden haben. Obwohl für die Kombination verschiedener DMARDs keine Daten zur Effektivität vorliegen, kann dies in Erwägung gezogen werden. Eine Behandlung mit DMARDs sollte früh eingeleitet werden (28).

Werden DMARDs nicht vertragen oder ist die Effektivität nur unzureichend, dann sind Biologika der nächste Schritt zur Behandlung einer weiterhin aktiven Erkrankung. Bisher zugelassene Biologika sind die TNF- α -Inhibitoren und der IL12/IL23-Inhibitor Ustekinumab. Laut EULAR-Empfehlungen muss im Falle eines Krankheitsbildes mit überwiegender Enthesitis und/oder Daktylitis oder überwiegend axialer Manifestation keine Behandlung mit DMARDs erfolgt sein, bevor TNF- α -Inhibitoren in Betracht gezogen werden, da DMARDs hier kaum Wirksamkeit zeigen (28). Des Weiteren kann eine Behandlung mit dem seit 2015 zugelassenen PDE-4-Inhibitor Apremilast in Erwägung gezogen werden, wenn eine Behandlung mit DMARDs unzureichend war (38).

Unter Berücksichtigung der genannten Parameter sollte eine Therapie individuell ausgewählt werden. Die Therapiemöglichkeiten und verwendeten Arzneimittel werden in Tabelle 3-3 aufgelistet.

Tabelle 3-3: Therapieoptionen zur Behandlung einer PsA

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der PsA
NSAR		
Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin Bayer®)	• 1 - 2 Tbl. pro Dosis (500 mg pro Tbl.) • Mindestabstand zwischen Dosen: 4 h • maximale Tagesdosis 6 Tbl. • orale Einnahme	Symptomatische Behandlung bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und/ oder Fieber (39)
Arylpropionsäure-derivate (z. B. Ibuprofen (Ibuprofen AbZ®))	• 1.200 bis 2.400 mg/d • maximale Einzeldosis 800 mg • orale Einnahme	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei: • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) • chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen • Reizzuständen bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen) • entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen • schmerzhaften Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen (40)
Arylessigderivate (z. B. Diclofenac (Diclac®))	• 50-150 mg/d verteilt auf 1-3 Einzelgaben • orale Einnahme	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei: • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) • chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen • Reizzuständen bei Arthrosen und Spondyloarthrosen • entzündliche weichteilrheumatischen Erkrankungen • schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen (41)

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der PsA
Indolessigderivate (z. B. Indometacin (Indo-CT®))	• 50-150 mg/d verteilt auf 1-3 Einzelgaben • orale Einnahme	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei: • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) • chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen • Reizzuständen bei Arthrosen und Spondyloarthrosen • entzündliche weichteilrheumatischen Erkrankungen • schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen (42)
Anthranilsäurederivate (z. B. Etofenamat (Rheumon i.m.®))	• 1 Ampulle à 2 ml ($\cong$ 1.000 mg) einmalig • tief intramuskulär	Symptomatische Behandlung von starken Schmerzen bei • chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronischer Polyarthrititis) • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und bei anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen • Reizzuständen degenerativer Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondyloarthrosen) • Tendovaginitis, Bursitis • schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen (43)
Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD)		
MTX (z. B. MTX HEXAL®)	• Induktionstherapie: einmalig 7,5 mg/W, danach schrittweise Erhöhung um 5 - 7,5 mg/W, maximal mögliche Dosis 30 mg/W • Langzeittherapie: 7,5-30 mg/W in Abhängigkeit von der Wirkung • orale oder subkutane Einnahme	Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (44).

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der PsA
Sulfasalazin (z. B. Sulfasalazin medac®)	• initiale Titration: tägliche Einnahme mit wöchentlicher Erhöhung der Dosis bis zur optimalen Dosis: 1. W: 1 x 500 mg/d (abends) 2. W: 2 x 500 mg/d (morgens und abends) 3. W: morgens 1 x 500 mg/d, abends 2 x 500 mg/d 4. W: 2 x 500 mg/d morgens und 2 x 500 mg/d abends • danach: max. 2 x 500 mg/d morgens und 2 x 500 mg/d abends oder individuell optimale Dosis • orale Einnahme	Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthrit und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf NSAR angesprochen haben (45)
Leflunomid (z. B. Arava®)	• Aufsattdosis von 100 mg/d über 3 Tage • Erhaltungsdosis: 20 mg/d • orale Einnahme	Leflunomid ist ein antherheumatisches Basistherapeutikum (DMARD) zur Behandlung von Erwachsenen mit: - aktiver rheumatoider Arthritis - aktiver PsA (Arthritis psoriatica) (46)
Goldverbindungen (z. B. Natrium-aurothiomalat (Tauredon®))	• Zu Beginn 2 Injektionen/W: 1. - 3. Injektion je 10 mg 4. - 6. Injektion je 20 mg ab 7. Injektion entweder 2 x 50 mg/W oder 1 x 100 mg/W, diese Dosierung bis Besserung des Befundes aber höchstens bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 1.600 mg beibehalten. • Erhaltungsdosis: beginnend nach Wirkungseintritt 100 mg/M (2 Ampullen à 50 mg) oder 50 mg alle 2 W • intramuskulär	Chronische Polyarthrit (rheumatoide Arthritis), Arthritis psoriatica (47)
Glukokortikoide		
Glukokortikoide (z. B. Prednison acis®)	• niedrige oder sehr niedrige Dosis von 10 - 40 mg/d (0,25-0,5 mg/kg KG/d) bzw. 1,5 – 7,5 (10) mg/d (für die sehr niedrige Dosis gibt es keine gewichtsabhängige Angabe) • orale Einnahme	Angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) nicht angewandt werden können: Spondylarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (48)

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der PsA
PDE-4-Inhibitor		
Apremilast (Otezla®)	• initiale Titration: 1. Tag: 1 x 10 mg (morgens) 2. Tag: 2 x 10 mg (morgens und abends) 3. Tag: morgens 1 x 10 mg, abends 20 mg 4. Tag: 2 x 20 mg (morgens und abends) 5. Tag: morgens 1 x 20 mg, abends 1 x 30 mg 6. Tag: 2 x 30 mg (morgens und abends) • danach: 30 mg 2x/d (morgens und abends) • orale Einnahme	Allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (38)
Biologika		
TNF-α-Inhibitoren		
Etanercept (Enbrel®)	• 2 x 25 mg/W oder 1 x 50 mg/W • subkutan	Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist (49)
Infliximab (Remicade®)	• Induktions- und Erhaltungstherapie: 5 mg/kg KG (Initial: Infusion in W 0, 2 und 6, Erhaltungstherapie: alle 8 W) • intravenös	Indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Remicade® sollte verabreicht werden • in Kombination mit MTX • oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX zeigen oder bei denen MTX kontraindiziert ist (50)
Adalimumab (Humira®)	• 40 mg alle 2 W • subkutan	Indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben (51)
Golimumab (Simponi®)	• 50 mg einmal im Monat, jeweils am selben Tag des Monats • Für Patienten mit einem KG > 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen. • subkutan	Zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (52)

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der PsA
Certolizumab Pegol (Cimzia®)	- Initialdosis: 400 mg in W 0, 2 und 4 - Erhaltungsdosis: 200 mg alle 2 W oder 400 mg alle 4 W nach Bestätigung des klinischen Ansprechens - subkutan	In Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDs ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Cimzia® als Monotherapie verabreicht werden (53)
IL-12/23-Inhibitor		
Ustekinumab (Stelara®)	- Initialdosis: 45 mg (bei > 100 kg KG: 90 mg) in W 0 und 4 - Erhaltungsdosis: 45 mg (bei > 100 kg KG: 90 mg) alle 12 W - subkutan	Allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheits-modifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend gewesen ist (54)
IL-17A-Inhibitor		
Secukinumab (Cosentyx®)	- Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder unzureichendem Ansprechen auf TNF-α-Inhibitoren: 300 mg in W 0, 1, 2 und 3 gefolgt von einer monatl. Erhaltungsdosis ab W 4. - Alle anderen Patienten: 150 mg in W 0, 1, 2 und 3 gefolgt von einer monatl. Erhaltungsdosis ab W 4. - subkutan	Allein, oder in Kombination mit MTX, angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheits-modifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (36)
Quelle: (20)		

Biologika im Vergleich zur konventionellen Therapie

Wirksamkeit

Eine milde PsA ist mit nicht-medikamentösen Therapien wie Physiotherapie und der Gabe von NSAR oder lokaler Verabreichung von Glukokortikoiden in betroffene Gelenke gut therapierbar. Diese Therapieoptionen reduzieren die Schmerzsymptomatik verhindern jedoch nicht die Entstehung und Progression struktureller Gelenkschädigungen und damit einhergehende Funktionseinschränkungen (37). Auch auf die Hautmanifestation der Krankheit haben NSAR keinen Einfluss, es existieren sogar Hinweise auf eine mögliche Verschlechterung durch NSAR-Gabe (55).

Bei einer weiterhin aktiven PsA und bei Versagen der NSAR-Therapie sind DMARDs indiziert. Diese zeigen jedoch keine Wirkung bei axialer Manifestation sowie Enthesitis und Daktylitis. Auch gibt es keine Evidenz, dass die radiografische Progression der Gelenksschäden unter DMARD-Therapie reduziert ist, so dass trotz der Therapie funktionale Einschränkungen auftreten können und sich die Lebensqualität der Patienten verschlechtert (1, 28).

Biologika greifen gezielt in den Entzündungsprozess der PsA ein und haben Wirksamkeit in der Behandlung sowohl von Haut- als auch Gelenkmanifestationen der Erkrankung gezeigt (6). Auch gibt es Hinweise darauf, dass sie radiografische Schäden verhindern können. Sie wirken auch, wenn eine DMARD-Therapie unzureichend wirksam war (28, 36).

Sicherheit

Bei der Langzeittherapie mit NSAR sind gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken und Vorbelastungen zu berücksichtigen (56). DMARD wie MTX können lebertoxisch sein oder Lunge und Knochenmark schädigen (26). Andere Risiken verschiedener DMARD sind beispielsweise Leukopenie und gastrointestinale Intoleranz (26).

Häufige Nebenwirkungen der TNF- α -Inhibitoren sind virale, bakterielle oder Pilzinfektionen, vor allem der oberen Atemwege, oder unerwünschte Reaktionen an der Injektionsstelle und anaphylaktische Reaktionen. Auch während der Therapie mit dem IL-12/23 Antikörper Ustekinumab kann es zu Infektionen kommen, vor allem der oberen Atemwege. Die schwersten Nebenwirkungen von Ustekinumab sind Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie, die jedoch nur selten vorkommen (54). Bei allen Biologika ist die Bildung von Auto-Antikörpern möglich (49-53).

Bedarfsdeckung durch Secukinumab

Secukinumab im Vergleich zu anderen Biologika

Secukinumab weist einen neuartigen Wirkmechanismus auf, der es erlaubt, das der PsA zugrundeliegende Entzündungsgeschehen gezielt zu unterbrechen.

Die Wirksamkeit von Secukinumab konnte sowohl bei anti-TNF naiven Patienten als auch solchen Patienten, die eine anti-TNF-Therapie aufgrund von Unwirksamkeit oder Intoleranz abgebrochen haben, gezeigt werden (36). Somit bietet Secukinumab eine weitere Therapieoption sowohl anstelle eines TNF- α -Inhibitors als auch nach Versagen oder bei Unverträglichkeit dieser Biologika.

Lebensqualität

Das Biologikum Secukinumab zeigte in klinischen Studien ein schnelles Ansprechen der Patienten auf die Behandlung. Die Parameter ACR20 Response und PsARC verbesserten sich gegenüber Placebo und eine Minderung der radiografischen Progressionsrate konnte gezeigt werden. Mit Secukinumab behandelte Patienten zeigten weiterhin eine Verbesserung der körperlichen Funktion, gemessen am HAQ-DI und auch in anderen Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI, FACIT-F, SF-36 PCS, EQ-5D) (6, 36). Es ist anzunehmen, dass sich eine Therapie mit Secukinumab auf die Teilhabe am sozialen Leben positiv auswirkt und die Zahl an krankheitsbedingten Fehltagen reduziert.

Bei TNF- α -Inhibitoren wurden in klinischen Studien bei 5 % bis 12 % der Patienten Antikörper gegen den jeweiligen Wirkstoff gefunden (49-53). Im Gegensatz dazu wurde bei Secukinumab nur bei weniger als 1 % der Patienten eine Bildung von Antikörpern gegen Secukinumab beobachtet. In ungefähr der Hälfte der Fälle waren diese Antikörper neutralisierend. Dies ging jedoch nicht mit einem Wirkungsverlust oder pharmakokinetischen Abnormalitäten einher (36).

Die in klinischen Phase-III-Studien am häufigsten gemeldeten UAW unter Secukinumab waren milde bis moderate Infektionen der oberen Atemwege sowie Candidosen, die von den Prüfern als mild bis moderat in ihrer Ausprägung eingestuft wurden (36). Diese Infektionen waren nicht schwerwiegend und sprachen gut auf die Standardbehandlung an. Die Fachinformationen der TNF- α -Inhibitoren warnen vor der Möglichkeit von schwerwiegenden Infektionen wie z. B. Sepsis, Tuberkulose oder invasiven Pilzinfektionen, der Reaktivierung einer Hepatitis B oder der Demaskierung einer Herzinsuffizienz (49-53). Häufige Nebenwirkungen von Ustekinumab sind neben als leicht eingestuften Infektionen der oberen Atemwege, auch Kopfschmerzen und Müdigkeit. Seltener sind Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zur Anaphylaxie (54).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen (siehe Quelle (57)). Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt und Angaben zu Patienten wurden als ganze Zahlen dargestellt (siehe Quelle (57)).

Neben einer orientierenden Literaturrecherche wurde zur Erweiterung der Datenbasis eine GKV-Routinedatenanalyse des HRI basierend auf einer retrospektiven, nicht vergleichenden Analyse durchgeführt (58). Zur Prävalenz und Inzidenz der aktiven PsA steht nur begrenzt Literatur zur Verfügung. Nach den EULAR-Empfehlungen handelt es sich um eine aktive Erkrankung, wenn ein oder mehrere entzündete und druckempfindliche Gelenke und/oder druckempfindliche Enthesen und/oder Fingergelenke und/oder entzündlicher Rückenschmerz vorliegen. Es ist davon auszugehen, dass solche Symptome einer Behandlung bedürfen. Somit wird eine aktive Behandlung in den GKV-Daten als Hinweis auf eine aktive Erkrankung gewertet. Ausgehend von den Ergebnissen dieser GKV-Routinedatenanalyse wurde die Prävalenz der PsA in Deutschland in drei Schritten berechnet. Die Angaben wurden mit Literaturquellen abgeglichen.

Die Inzidenz wurde auf Basis der Literaturquellen und den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse abgeleitet.

In den folgenden Abschnitten wird zunächst die Methodik der GKV-Routinedatenanalyse als Hauptquelle für die nachfolgenden Berechnungen dargestellt. Anschließend werden die Prävalenz und die Inzidenz der aktiven PsA und deren Abhängigkeiten vom Alter, Geschlecht und Gewicht der Patienten dargestellt. Abschließend wird eine Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung über die nächsten fünf Jahre vorgenommen.

Methodik der GKV-Routinedatenanalyse

Datenbasis

Zur Analyse wurde eine Population von Versicherten mit einer im Jahr 2010 diagnostizierten PsA herangezogen. Dazu wurden anonymisierte Routinedaten von ca. sieben Millionen GKV-Versicherten aus der HRI-Forschungsdatenbank verwendet. Daraus wurde eine in Bezug auf Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe gebildet (stratifiziert nach Alters- und Geschlechtsangaben von DeStatis).

Die auswertbare Stichprobengröße liegt bei 2,8 Millionen Versicherten. Die HRI-Datenbank erfasst Stammdaten, wie z. B. Alter und Geschlecht, sowie Abrechnungsdaten zu Arzneimittelverordnungen, ambulanten und stationären Leistungen (58).

In der Analyse wurden Versicherte mit einer PsA-Diagnose (gesicherte Diagnose im ambulanten Bereich oder als Haupt- oder Nebendiagnose im Krankenhaus) über acht Quartale, vom 01.01.2010 bis 31.12.2011, beobachtet.

Charakteristika der Studienpopulation

- Vollversicherte, die zwischen 2007 und 2012 durchgehend in der Forschungsdatenbank versichert waren oder nach 2009 verstorben sind.
- Versicherte mit Psoriasis-Diagnose in 2010 mit dokumentierter PsA (mit einer der folgenden ICD Diagnosen: L40.5, M07.0* - M07.3*, M09.0*). Eine Zuordnung zur Gruppe PsA erfolgt immer dann, wenn mindestens eine der Diagnosen vorliegt, unabhängig vom Vorliegen weiterer Nicht-PsA Diagnosen.

Auswertung

- Anhand des folgenden Diagnosemusters werden die eingeschlossenen Versicherten in Subgruppen unterteilt:
 - Diagnose in 2010 und nicht in 2007-2009, Versicherte mit neuer Episode und Diagnosen in mindestens zwei Quartalen: Inzidente Versicherte
 - Versicherte mit Diagnose in 2007-2009: Prävalente Versicherte
 - Versicherte mit zusätzlicher Diagnose in 2010: Prävalent und aktiv behandelt
 - Versicherte ohne zusätzliche Diagnose in 2010: Prävalent ohne aktive Behandlung

In der Analyse wurde bei inzidenten Versicherten der Zeitraum von acht Quartalen nach dem Quartal mit der ersten Diagnose in 2010 betrachtet. Für die prävalenten Versicherten wurden die Kalenderjahre 2010 und 2011 betrachtet.

Prävalenz der PsA

Die Prävalenz der aktiven PsA in Deutschland wurde in drei Schritten hergeleitet (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Berechnung der Prävalenz von PsA

Population	Zeitbezug ^a	Anzahl/Anteil	Quelle
Prävalenz von PsA bei GKV-Versicherten	2007-2010	199.341/0,29 %	GKV-Routinedatenanalyse (24)
Prävalenz von aktiver PsA bei GKV-Versicherten	2007-2010	147.549/0,21 %	GKV-Routinedatenanalyse (24)
Prävalenz von aktiver PsA in der dt. Gesamtbevölkerung	2007-2010	172.807/0,21 %	Statistisches Jahrbuch 2011 des Statistischen Bundesamts (59)

a: Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte für das Jahr 2010. Die Hochrechnung auf alle GKV-Versicherten und auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte daher für das Jahr 2010.
Die Berechnungen werden zudem in der Exceltabelle „Berechnung der Prävalenz und Inzidenz bei aktiver PsA“ veranschaulicht (57).

1. Angaben zur Prävalenz der PsA bei GKV-Versicherten

Von 2.818.157 Versicherten waren 8.048 Patienten prävalent für PsA (ICD-10-GM L40.5). Somit wird eine Prävalenzrate der PsA von 0,29 % berechnet ($(8.048/2.818.157) \times 100 = 0,29 \%$).

Da die GKV-Daten für das Jahr 2010 erhoben wurden, werden im Folgenden für die Hochrechnungen die Bevölkerungszahlen aus dem Jahr 2010 verwendet. Im Jahr 2010 gab es in Deutschland 69.803.000 GKV-Versicherte, wodurch insgesamt 199.341 prävalente GKV-Versicherte berechnet werden (a. $69.803.000/2.818.157 = 24,8$; b. $24,8 \times 8.048 = 199.341$) (60).

Die Mortalität wurde bei der Berechnung der Prävalenz aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt. Da zudem nur prävalente Patienten erhoben wurden, die im Jahr 2010 eine aktive Behandlung erhalten haben, ist davon auszugehen, dass die Mortalitätsrate vernachlässigbar gering ist.

2. Angaben zur Prävalenz von aktiver PsA

Da im Regelfall nur Patienten mit einer aktiven PsA in Behandlung sind und die Mehrzahl der neu diagnostizierten Patienten eine aktive PsA hat (61), wird im Folgenden die Anzahl der aktiv behandelten Patienten hergeleitet.

In der Stichprobe von 2.818.157 Patienten waren 5.957 prävalent und wurden aktiv behandelt. Somit ergibt sich eine Prävalenzrate von 0,21 % für die aktive PsA ($(5.957/2.818.157) \times 100 = 0,21 \%$).

Im Jahr 2010 gab es in Deutschland 69.803.000 GKV-Versicherte, wodurch insgesamt 147.549 prävalente GKV-Versicherte berechnet werden (a. $69.803.000/2.818.157 = 24,8$; b. $24,8 \times 5.957 = 147.549$) (60).

Die durch die GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Prävalenzrate von 0,21 % wird durch Angaben aus der Literatur unterstützt. Dazu wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, die in Abschnitt 3.2.6 beschrieben wird. Da für Deutschland keine Vergleichsdaten zur Prävalenz der PsA vorliegen, wurden in der Recherche Publikationen identifiziert, die entsprechende Daten in europäischen Ländern liefern. Die Prävalenzrate lag dabei zwischen 0,049 % und 0,19 % (62-64). Eine Übersichtsarbeit zum Thema beschreibt 10 Studien zur Prävalenz der PsA mit Werten von 0,057 % bis 0,42 % (65). Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie gibt eine Prävalenzrate von 0,2 % an (66). Die große Streuung der Werte sind in der unterschiedlichen Methodik der herangezogenen Publikationen begründet, wie beispielsweise der Rekrutierung von Patienten, der Dokumentation und der Art der Prävalenzberechnung. Die Angabe der Prävalenz ist daher mit einer Unsicherheit behaftet.

Tabelle 3-5: Übersicht der Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche zur Prävalenz der aktiven PsA

Publikation		Land	Prävalenz [%]
Madland (2005) (62)		Norwegen	0,19
Review von Alamanos (2008) (65)	Alamanos (2003)	Griechenland	0,057
	Salaffi (2005)	Italien	0,42
	Trontzas (2005)	Griechenland	0,17
	Saraux (2005)	Frankreich	0,19
Hanova (2010) (64)		Tschechien	0,049
Ogdie (2013) (63)		Vereinigtes Königreich	0,19

3. Angaben zur Prävalenz von aktiver PsA in der deutschen Gesamtbevölkerung

Im Jahr 2010 waren 69.803.000 Bürger der Bundesrepublik Deutschland in einer GKV versichert. Ausgehend von einer durchschnittlichen Gesamtbevölkerung von 81.752.000 beträgt der Anteil an GKV-Versicherten für das Jahr 2010 85,4 % ($(69.803.000/81.752.000) \times 100 = 85,4 \%$) (59).

Somit ergibt sich für das Jahr 2010 eine Anzahl von 172.807 aktiv behandelten PsA-Patienten in Deutschland ($(147.549/85,4) \times 100 = 172.807$).

Angaben zu alters-, geschlechts- und gewichtsspezifischen Unterschieden der Prävalenz***Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede***

In der GKV-Routinedatenanalyse wurde die gesamte PsA-Population nach Alter und Geschlecht stratifiziert (24).

Tabelle 3-6: Prävalenzrate der PsA in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht

Alter	Weiblich	Männlich	Gesamt
0 bis 9	0,000 %	0,000 %	0,000 %
10 bis 19	0,012 %	0,007 %	0,009 %
20 bis 29	0,049 %	0,045 %	0,047 %
30 bis 39	0,118 %	0,136 %	0,127 %
40 bis 49	0,216 %	0,241 %	0,229 %
50 bis 59	0,391 %	0,337 %	0,363 %
60 bis 69	0,423 %	0,355 %	0,389 %
≥ 70	0,228 %	0,224 %	0,227 %
Gesamt	0,219 %	0,203 %	0,211 %

Wie in Tabelle 3-6 verdeutlicht, gibt es kaum Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Bis zum 29. Lebensjahr haben tendenziell mehr Frauen eine PsA. Im Alter von 30 bis 49 Jahren konnten mehr Männer mit einer PsA ermittelt werden, während im Alter ab 50 Jahren wieder mehr Frauen prävalent sind (24).

Bei Betrachtung der Altersgruppen liegt der größte Anteil an PsA-Patienten in den Altersgruppen 50 bis 59 und 60 bis 69, wohingegen es kaum junge Patienten mit einer PsA gibt. Zudem wird deutlich, dass der Anteil an PsA-Patienten mit dem Alter zunimmt (Tabelle 3-6). Das Durchschnittsalter der Patienten liegt laut GKV-Routinedatenanalyse bei 57,4 Jahren (24).

Laut Krüger et al. (2002) tritt eine PsA typischerweise ab dem 45. Lebensjahr auf und betrifft Männer und Frauen gleichermaßen (1). Diese Angaben unterstützen somit die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse zur Stratifizierung nach Alter und Geschlecht.

Gewichtsspezifische Unterschiede

In der PsoHealth Studie von 2007 waren 78,4 % der PsA-Patienten übergewichtig mit einem durchschnittlichen BMI von 27,8. Laut Mikrozensus 2013 ist der durchschnittliche Deutsche 172 cm groß (67). Bei dieser Körpergröße entspricht ein BMI von 27,8 einem Gewicht von 82,24 kg (67, 68). Auch in einer klinischen Phase-III-Studie zur Wirkung von Secukinumab bei PsA lag das Durchschnittsgewicht aller Studienteilnehmer (n = 397) bei 87,10 kg (6). Somit wird ein Durchschnittsgewicht von 84,67 kg angenommen $((82,24 \text{ kg} + 87,10 \text{ kg})/2 = 84,67 \text{ kg})$.

Inzidenz der PsA

Zur Berechnung der Inzidenz wurde eine orientierende Literaturrecherche gemacht (Abschnitt 3.2.6) und mit den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse verglichen. Die Inzidenz wurde in zwei Schritten berechnet.

Tabelle 3-7: Berechnung der Inzidenz von PsA

Population	Zeitbezug	Anzahl/Anteil	Quelle
Inzidenz von PsA in der dt. Gesamtbevölkerung	2010	17.985/0,022 % Spanne: (2.453 bis 33.518) (0,003 % bis 0,041 %)	Savolainen 2003 (69) Söderlin 2002 (70) Alamanos 2003 (71) Hoff 2015 (72) GKV-Routine- datenanalyse (24)
Inzidenz von aktiver PsA in der dt. Gesamtbevölkerung	2010	16.187/0,0198 % Spanne: (2.207 bis 30.166) (0,0027 % bis 0,0369 %)	Reich 2009 (61)
Die Berechnungen werden zudem in der Exceltabelle „Berechnung der Prävalenz und Inzidenz bei aktiver PsA“ veranschaulicht (57).			

1. Angaben zur Inzidenz der PsA in der deutschen Gesamtbevölkerung

Die Selektion der Treffer der in Abschnitt 3.2.6 beschriebenen Suche zur Inzidenz der PsA ergab keine relevanten Treffer für Deutschland. Daher wurde nach Publikationen zur Inzidenz in anderen europäischen Ländern gesucht und vier Publikationen zur Inzidenz in europäischen Ländern identifiziert, die als relevant eingestuft wurden. Bei drei der Publikationen handelt es sich um Arbeiten aus dem Jahr 2002 bzw. 2003 (69-71) und eine aktuelle Publikation aus 2015 (72).

Tabelle 3-8: Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche zur Inzidenz der PsA

Autor	Erhebung		Inzidenz [%]
	Zeitraum	Land	
Söderlin (2002) (70)	1999 bis 2000	Schweden	0,008
Savolainen (2003) (69)	2000	Finnland	0,023
Alamanos (2003) (71)	1982 bis 2001	Griechenland	0,003
Hoff (2015) ^a (72)	2006 bis 2008	Norwegen	0,041
a: Es wurden nur Patienten ab dem 20. Lebensjahr berücksichtigt.			

Es ergibt sich eine Spanne von 0,003 % bis 0,041 % für die Inzidenzrate der PsA. Unterschiede zwischen den Inzidenzraten sind möglicherweise den unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen geschuldet, der Art der Datenerhebung und unterschiedlicher Methodik in den einzelnen Studien. Es wird davon ausgegangen, dass die Inzidenzraten innerhalb Europas vergleichbar sind und somit der reale Wert für die deutsche Bevölkerung innerhalb dieser Spanne liegt.

Bei der GKV-Routinedatenanalyse waren von 2.818.157 Versicherten 650 Patienten inzident für PsA (ICD-10-GM L40.5). Daraus wurde für Vollversicherte (Diagnose in mindestens zwei Quartalen) eine Episoden-Inzidenzrate von 0,02 % berechnet (24), welche in der aus den Literaturangaben berechneten Spanne liegt.

Basierend auf den Literaturangaben und der GKV-Routinedatenanalyse wird für die Inzidenz der PsA in Deutschland eine Spanne von 0,003 % bis 0,041 % mit einem mittleren Wert von 0,022 % berechnet.

Somit errechnet sich für die deutsche Gesamtbevölkerung von 81.752.000 Einwohnern (59) eine mittlere Anzahl von 17.985 inzidenten PsA-Patienten $((81.752.000/100) \times 0,022 = 17.985)$ (Spanne: 2.453 bis 33.518 Patienten; $(81.752.000/100) \times 0,003 = 2.453$ und $(81.752.000/100) \times 0,041 = 33.518$).

Aufgrund der methodischen Unterschiede der Publikationen und der Erhebung in Ländern mit einer anderen Versorgungsstruktur als in Deutschland ist diese Schätzung mit einer hohen Unsicherheit verbunden. Da das Ende der Beobachtungszeiträume der verwendeten Studien zwischen sieben und 15 Jahren zurückliegt und das Bewusstsein für die Erkrankung sowie die Aufklärung zur PsA durch neue Behandlungsmethoden wie z.B. Biologika im Vergleich gestiegen ist, ist davon auszugehen, dass die hier berechnete Inzidenz eher unterschätzt wurde. Durch verbesserte diagnostische Möglichkeiten können unter Umständen heute mehr Fälle als früher diagnostiziert und behandelt werden.

2. Angaben zur Inzidenz einer aktiven PsA

Zum Anteil von inzidenten Patienten mit einer aktiven PsA liegen keine GKV-Daten vor. Daher wurden Angaben aus der Literatur herangezogen. Laut Reich et al. (2009) haben mehr als 90 % der neu diagnostizierten PsA-Patienten eine aktive Erkrankung (61). Daher wurde dieser Wert mit den Zahlen aus Schritt 1 verrechnet. Somit ergibt sich eine Inzidenzrate für die aktive PsA von 0,0198 % im Mittelwert (Spanne 0,0027 % bis 0,0369 %). Im Mittel sind 16.187 $((17.985 \times 90)/100 = 16.187)$ Patienten inzident (Spanne 2.207 bis 30.166; $(2.453 \times 90)/100 = 2.207$ bis $(33.518 \times 90)/100 = 30.166$).

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden der Inzidenz

In der GKV-Routinedatenanalyse wurde bei der Berechnung der Inzidenz der PsA auch nach Alter und Geschlecht stratifiziert (24).

Tabelle 3-9: Inzidenzrate der PsA in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht

Alter	Weiblich	Männlich	Gesamt
0 bis 9	0,0000%	0,0000%	0,0000%
10 bis 19	0,0045%	0,0022%	0,0033%
20 bis 29	0,0166%	0,0100%	0,0133%
30 bis 39	0,0231%	0,0179%	0,0205%
40 bis 49	0,0268%	0,0237%	0,0252%
50 bis 59	0,0460%	0,0376%	0,0418%
60 bis 69	0,0380%	0,0241%	0,0312%
≥ 70	0,0258%	0,0167%	0,0221%
Gesamt	0,0264%	0,0196%	0,0231%

Ähnlich wie bei der Prävalenz gibt es nur leichte Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Aus den Daten aus Tabelle 3-9 geht hervor, dass mehr weibliche Patienten mit PsA diagnostiziert werden. Kinder von null bis neun Jahren sind nicht inzident, während junge Patienten ab zehn bis 19 Jahren eine niedrige Inzidenz zeigen, die für die folgenden Altersgruppen stetig ansteigt. Die höchste Inzidenz haben Erwachsene zwischen 50 und 59 Jahren, ab 60 Jahren ist die Inzidenzrate rückläufig.

Angaben zu Unsicherheiten der Schätzung von Prävalenz und Inzidenz

Tabelle 3-10: Vor- und Nachteile der Datenerhebung

Form der Daten	Vorteile	Nachteile
Publizierte Literaturangaben	Literaturangaben zu Studien geben den Krankheitsverlauf bezogen auf Krankheitsschwere und Therapie besser wieder.	Eine hohe Variabilität der Methodik, Erhebung und Diagnostik führt zu großen Unsicherheiten der Schätzung.
Analyse von Versorgungsdaten	Reproduzierbare Daten Klare und transparente Aufgreifkriterien	Aufgriff von unterschiedlichen Stadien der Erkrankung ist methodologisch erschwert, da z. B. die Erhebungszeiträume meistens zu kurz sind oder mittels GKV-Daten nicht erhoben werden können. Es werden meistens nur Daten-Querschnitte der Patienten angegeben. Der Patient kann nur rückwirkend beurteilt werden.

Zur Berechnung von Prävalenz und Inzidenz der PsA in Deutschland wurden publizierte Literaturquellen sowie eine GKV-Routinedatenanalyse verwendet. Da unterschiedliche Veröffentlichungen meist mit einer hohen Variabilität bei der Methodik, Erhebung oder Diagnostik verbunden sind, ist mit einer Unsicherheit der Schätzung zu rechnen. Diese wird durch Angaben von Spannen dargestellt. Zudem können Literaturangaben zu epidemiologischen Studien, wie z. B. aus Studienregistern, den longitudinalen Verlauf des Patienten veranschaulichen, sodass auch eine Aussage über den Krankheitsverlauf und somit unterschiedliche Erkrankungsstadien und Therapiemaßnahmen getroffen werden kann.

Des Weiteren wurde eine GKV-Routinedatenanalyse einbezogen, in der das methodische Vorgehen im Vorfeld genau dokumentiert wurde. Ein Nachteil der Routinedatenanalyse ist im Vergleich zu Angaben aus der Literatur, dass die einzelnen Patienten aufgrund von rechtlichen und technischen Limitationen nicht über den gesamten Krankheitsverlauf beobachtet werden konnten, sodass keine konkreten Aussagen über den Krankheitsverlauf und die unterschiedlichen Erkrankungsstadien getroffen werden können.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Tabelle 3-11: Fünf-Jahresprognosen für die Prävalenz und Inzidenz der aktiven PsA

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Prävalenz von PsA	155.845	157.559	159.292	161.044	162.816	164.607
Inzidenz von PsA	17.097	17.285	17.475	17.667	17.862	18.058

Zur Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine Angaben aus der Literatur vor. Nach vorliegenden Marktforschungsangaben wird für Deutschland mit einer ähnlichen Entwicklung wie für die Psoriasis gerechnet, zumal fast alle PsA-Patienten eine begleitende Psoriasis (24) haben und davon ausgegangen werden kann, dass sich der Anteil der Psoriasis-Patienten, die eine PsA entwickeln gegenüber den Vorjahren nicht verändert. Dabei wird für die Psoriasis mit einer jährlichen Wachstumsrate von 1,1 % zwischen 2010 und 2020 ausgegangen, die folglich auch für die PsA angenommen wird. Die in Tabelle 3-11 berechneten Werte für die Jahre 2015 bis 2020 werden ausgehend von der Anzahl prävalenter bzw. inzidenter PsA-Patienten im Jahr 2010 berechnet (Tabelle 3-4 und Tabelle 3-7). Gründe für den Anstieg können eine verbesserte Diagnostik der Erkrankung sein und/oder der demographische Wandel in der Gesellschaft, da vor allem ältere Patienten an einer PsA-Erkrankung leiden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Secukinumab - Zielpopulation	37.849 (18.640 bis 72.425)	32.317 (15.915 bis 61.839)
• Subpopulation A • Subpopulation B • Subpopulation C	• 7.003 (925 bis 25.734) • 1.149 (414 bis 2.842) • 29.909 (17.321 bis 44.859)	• 5.980 (790 bis 21.973) • 981 (353 bis 2.427) • 25.537 (14.789 bis 38.302)
Zielpopulation: berechnete Summe der Subpopulationen (Subpopulation A + B + C)	38.061 (18.660 bis 73.435)	32.498 (15.932 bis 62.702)
Die berechnete Summe der drei Subpopulationen entspricht nicht exakt der Patientenanzahl in der Zielpopulation, da bei der Herleitung der Patientenzahlen der Subpopulationen mit gerundeten Nachkommastellen gerechnet wurde. Die spätere Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3 erfolgt für die berechnete Zielpopulation, die sich als Summe der Subpopulationen ergibt, da die Arzneimittelkosten von Secukinumab aufgrund der unterschiedlichen Dosierungen getrennt für die Subpopulation berechnet und die jeweiligen Kosten summiert werden müssen.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Berechnungen zur Zielpopulation wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt und Angaben zu Patienten wurden nur als ganze Zahlen dargestellt (57).

Herleitung der Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Fachinformation von Secukinumab beinhaltet Patienten:

- mit einer PsA
- über 18 Jahre
- mit einer aktiven Erkrankung
- die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) angesprochen haben

Die Herleitung der Anzahl der gemäß Zulassung zu versorgenden Patienten, die gesetzlich versichert sind, erfolgte ausgehend von der Anzahl der PsA-Patienten in der deutschen GKV auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen GKV-Routinedatenanalyse gemäß der genannten Zulassungskriterien in vier Schritten:

1. Einschränkung auf Patienten mit PsA
2. Einschränkung auf Erwachsene mit PsA
3. Einschränkung auf Erwachsene mit aktiver PsA
4. Einschränkung auf Erwachsene mit aktiver PsA, die auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen haben.

Tabelle 3-13: Herleitung der Zielpopulation

Population	Zeitbezug ^a	Anzahl	Quelle
Prävalenz der PsA (GKV-Versicherte)	2010	199.341	GKV-Routinedatenanalyse (24)
Prävalenz der PsA bei Erwachsenen (GKV-Versicherte)	2010	199.323	GKV-Routinedatenanalyse (24)
Prävalenz der aktiven PsA bei Erwachsenen (GKV-Versicherte)	2010	147.499	GKV-Routinedatenanalyse (24)
Prävalenz der aktiven PsA bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) angesprochen haben (GKV-Versicherte)	2010	32.317 (Spanne: 15.915 bis 61.839)	GKV-Routinedatenanalyse (24) Kaltwasser (2004) (73) Clegg (1996) (74)
Hochrechnung auf die dt. Gesamtbevölkerung	2010	37.849 (Spanne: 18.640 bis 72.425)	Statistisches Jahrbuch des Statistischen Bundesamts (2011) (59)
a: Die GKV-Datenanalyse erfolgte für das Jahr 2010. Die Hochrechnung auf alle GKV-Versicherten und auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte daher für das Jahr 2010.			

1. Angaben zur Prävalenz der PsA

Basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse wurden für das Jahr 2010 199.341 GKV-Versicherte berechnet, die an einer PsA erkrankt waren (24).

2. Angaben zur Prävalenz der PsA bei Erwachsenen

Aus der GKV-Routinedatenanalyse geht hervor, dass die Prävalenzrate der PsA bei unter 20 Jahre alten Patienten bei 0,0092 % liegt (0,000 % bei den 0 bis 9 Jährigen, 0,0092 % bei den 10 bis 19 Jährigen). Es wird davon ausgegangen, dass der Anteil der 18 bis 19 Jährigen vernachlässigbar gering ist. Daher wird ein Anteil der Patienten unter 18 Jahren an der Gesamtzahl der PsA-Patienten von gerundet 0,009 % angenommen. Die sich daraus ergebende Gesamtzahl an erwachsenen PsA-Patienten beträgt 199.323 ($((199.341/100) \times 99,991 = 199.323)$).

3. Anzahl Erwachsener mit aktiver PsA

Laut GKV-Routinedatenanalyse wurden 74,02 % der PsA-Patienten aktiv behandelt. Angewendet auf die Zahl der prävalenten Patienten aus Schritt 2 ergibt sich eine Anzahl von 147.499 Patienten mit aktiver PsA ($((199.323/100) \times 74,02 = 147.499)$).

4. Anzahl Erwachsener mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) angesprochen haben

Es existieren nur wenige verwendbare Angaben zu Abbruchraten einer DMARD-Therapie bei PsA-Patienten in der Literatur. In einer Studie von Kaltwasser et al. (2004) galten 41,10 % der PsA-Patienten, die mit Leflunomid behandelt wurden, nicht als PsARC Responder und zeigten somit kein Ansprechen auf eine DMARD-Therapie (73). In Clegg et al. (1996) sprachen 42,20 % nicht oder nur unzureichend auf die Behandlung mit Sulfasalazin an (74). In beiden Fällen waren nur PsA-Patienten eingeschlossen, die mit dem jeweiligen DMARD behandelt wurden und die Studien liefern keine Angaben darüber, wieviele der PsA-Patienten in der gesamten Population ein DMARD erhalten.

Als zusätzliche untere Spanne wird die Zahl der Patienten angenommen, die mit Biologika behandelt werden, da diese gemäß Zulassung erst nach Versagen einer Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika indiziert sind und diese Patienten demnach auf eine DMARD-Therapie nicht angesprochen haben. Aus der GKV-Routinedatenanalyse ergibt sich ein Anteil von 10,79 % für Patienten, die mit Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab oder Ustekinumab behandelt wurden (24). Dieser Wert ist höchstwahrscheinlich mit einer Unterschätzung verbunden, da Patienten, die nicht auf DMARDs angesprochen haben, auch ein weiteres DMARD erhalten können und nicht auf ein Biologikum wechseln müssen. Diese Patienten sind zwar Teil der Zielpopulation werden aber in der unteren Spanne nicht erfasst.

Als obere Spanne wird die Zahl an Patienten angenommen, die mit DMARDs behandelt werden, da in dieser Gruppe die Möglichkeit besteht, dass die DMARD-Behandlung nicht oder nur ungenügend anschlägt. Aus der GKV-Routinedatenanalyse ergibt sich hierfür ein Anteil von 41,93 %. Es ist anzunehmen, dass dieser Wert in einer Überschätzung resultiert, da er auch Patienten miteinbezieht, bei denen eine DMARD-Therapie anschlägt und die somit nicht Teil der Zielpopulation sind.

Um einen Näherungswert zu erhalten, wie viele Patienten unzureichend auf ein DMARD-Therapie ansprechen, wird der Anteil an DMARD-Verordnungen von 41,93 % mit den Abbruchraten aus Kaltwasser et al. (2004) und Clegg et al. (1996) multipliziert und zur Mittelwertsberechnung mit einbezogen (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Angaben zur Anzahl der Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) angesprochen haben

Quelle		Wert [%]
GKV-Routinedatenanalyse	DMARD-Verordnungen: Maximum der Patienten, die nicht auf DMARDs ansprechen könnten	41,93
GKV-Routinedatenanalyse	Biologika-Verordnungen: Patienten müssen gemäß Zulassung der Biologika nicht auf DMARDs angesprochen haben	10,79
Kaltwasser (2004)	Therapieabbrüche bei mit Leflunomid behandelten PsA-Patienten (41,10%) umgerechnet auf die Gesamtheit der DMARD-Verordnungen	17,23 ((41,93/100) x 41,10 = 17,23)
Clegg (1996)	Therapieabbrüche bei mit Sulfasalazin behandelten PsA-Patienten (42,20%) umgerechnet auf die Gesamtheit der DMARD-Verordnungen	17,69 ((41,93/100) x 42,20 = 17,69)
Mittelwert		21,91

Somit ergeben sich eine Spanne von 10,79 % bis 41,93 % und ein Mittelwert von 21,91 %. Die Anzahl der Patienten, die nur unzureichend auf eine DMARD-Therapie angesprochen haben ist also im Mittel 32.317 $((147.499/100) \times 21,91 = 32.317)$ (Spanne: 15.915 bis 61.839; $(147.499/100) \times 10,79 = 15.915$ und $(147.499/100) \times 41,93 = 61.839$).

5. Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Ausgehend von einem Anteil an GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 85,4 % im Jahr 2010 (Abschnitt 3.2.3) ergibt sich eine Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von 37.849 in Deutschland $((32.317/85,4) \times 100 = 37.849)$ (Spanne: 18.640 bis 72.425; $(15.915/85,4) \times 100 = 18.640$ und $(61.839/85,4) \times 100 = 72.425$).

Da die Patienten im Anwendungsgebiet in drei Subpopulationen unterteilt werden (Abschnitt 3.1), werden ausgehend von der berechneten Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auch die GKV-Patienten und die Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung der jeweiligen Subpopulation hergeleitet.

Herleitung der Subpopulationen

Subpopulation A

Tabelle 3-15: Herleitung der Subpopulation A

Population	Zeitbezug ^a	Anzahl	Quellen
Anzahl der Patienten mit gleichzeitiger Psoriasis (GKV)	2010	29.683 Spanne: 13.528 bis 61.035	Wilson (2009) (75) Krüger (2002) (1) GKV-Routine-datenanalyse (24)
Anzahl der Patienten mit gleichzeitiger Plaque-Psoriasis (GKV)	2010	25.230 Spanne: 10.822 bis 54.932	Pariser (2007) (76) Nestle (2009) (21) Nast (2011) (9)
Anzahl der Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (GKV)	2010	5.980 Spanne: 790 bis 21.973	Augustin (2008) (77) Augustin (2014) (8) Augustin (2011) (78)
Hochrechnung auf dt. Gesamtbevölkerung	2010	7.003 Spanne: 925 bis 25.734	Statistisches Jahrbuch des Statistischen Bundesamts (2011) (59)
a: Die GKV-Datenanalyse erfolgte für das Jahr 2010. Die Hochrechnung auf alle GKV-Versicherten und auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte daher für das Jahr 2010.			

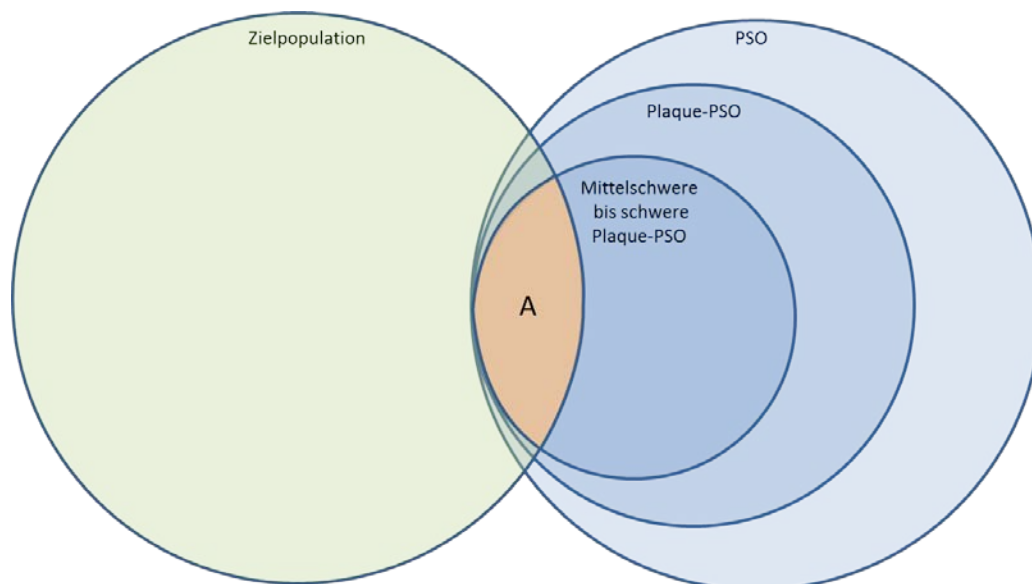


Abbildung 3-1: Schema: Herleitung der Subpopulation A als Schnittmenge aus der Zielpopulation und den Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis

1. Anzahl der Patienten mit gleichzeitiger Psoriasis

Der Anteil der PsA-Patienten, der gleichzeitig eine Psoriasis-Diagnose hat, wird in den GKV-Routinedaten mit 98,7 % errechnet. In der Literatur finden sich Werte zwischen 85 % (1) und 94 % (75). Daraus ergibt sich für die Anzahl der Patienten mit gleichzeitiger Psoriasis ein Mittelwert von 91,85 % mit einer Spanne von 85 % bis 98,7 %. Dies entspricht 29.683 Patienten $((32.317/100) \times 91,85 = 29.683)$ (Spanne: 13.528 bis 61.035; $(15.915/100) \times 85,0 = 13.528$ und $(61.839/100) \times 98,7 = 61.035$).

2. Anzahl der Patienten mit gleichzeitiger Plaque-Psoriasis

Da keine Quellen mit Angaben zur Prävalenz der PsA-Patienten mit gleichzeitiger Plaque-Psoriasis identifiziert werden konnten, werden zur Herleitung Literaturangaben zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Psoriasis-Patienten herangezogen. Hier wird ein Anteil von 80 % bis 90 % berichtet (9, 21, 76). Aus diesen Zahlen und dem daraus ermittelten Mittelwert von 85 % errechnet sich eine Anzahl von 25.230 Patienten $(29.683/100) \times 85 = 25.230$ (Spanne: 10.822 bis 54.932; $(13.528/100) \times 80 = 10.822$ und $(61.035/100) \times 90 = 54.932$).

3. Anzahl der Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis

Auch zur Häufigkeit der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei PsA-Patienten konnten keine Literaturangaben identifiziert werden. Daher wird wie schon in Schritt 2 zur Herleitung der Anteil der mittelschwer bis schwer Erkrankten unter Plaque-Psoriasis-Patienten herangezogen. Bis 2010 wurden die Schweregrade einer Plaque-Psoriasis ausschließlich mittels BSA und PASI definiert. Da die Beeinträchtigung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen hat, wurden die Kriterien zur Einteilung der Schweregrade im Rahmen eines europäischen Konsensus ab 2011 um den DLQI erweitert (9, 79). Nach der aktuellen Versorgungsleitlinie (9) und dem europäischen Konsensus (79) ist eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis definiert, wenn ein PASI > 10 oder BSA > 10 und ein DLQI > 10 vorliegt. Da diese Definition erst im Jahr 2011 eingeführt wurde, konnten in der Literatur keine Angaben gefunden werden, die die Anzahl der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis nach diesen Kriterien bestimmen. Daher werden Quellen herangezogen, die den Schweregrad der Plaque-Psoriasis zum Teil nur auf Basis des BSAs und/oder PASIs bestimmen oder die einzelnen Punkte nur getrennt auswerten. Die hieraus entstehende Unsicherheit wird durch Angabe der Spanne verdeutlicht. Aus den Literaturangaben ergibt sich eine Spanne von 7,3 % bis 40 % mit einem Mittelwert von 23,7 % (8, 77, 78). Auch in der Secukinumab-Studie FUTURE 2 lag der Anteil der PsA-Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Psoriasis bei 23,92 %, was den errechneten Mittelwert bestätigt (6). Somit errechnet sich für die Anzahl der PsA-Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eine Anzahl von 5.980 $(25.230/100) \times 23,7 = 5.980$ (Spanne: 790 bis 21.973 $(10.822/100) \times 7,3 = 790$ und $(54.932/100) \times 40 = 21.973$).

4. Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Ausgehend von einem Anteil an GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 85,4 % im Jahr 2010 (Abschnitt 3.2.3) ergibt sich eine Anzahl an Patienten in der Subpopulation A von 7.003 ($5.980/85,4 \times 100 = 7.003$) und eine Spanne von 925 bis 25.734 ($(790/85,4 \times 100 = 925$ und $(21.973/85,4 \times 100 = 25.734)$).

Da es auch Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis gibt, die mit TNF- α -Inhibitoren behandelt werden und diese unter Umständen nicht vertragen, gibt es Überschneidungen zwischen Subpopulation A und der folgenden Subpopulation B.

Subpopulation B

Tabelle 3-16: Herleitung der Subpopulation B

Population	Zeitbezug ^a	Anzahl	Quellen
Anzahl der Patienten, die TNF- α -Inhibitoren erhalten haben	2010	3.400 Spanne: 1.674 bis 6.505	GKV Routine-datenanalyse (24)
Anzahl der Patienten, die unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen (TNF-IR)	2010	981 Spanne: 353 bis 2.427	Saad (2009) (80) Glintborg (2011) (81) Fabbroni (2014) (82)
Hochrechnung auf dt. Gesamtbevölkerung	2010	1.149 Spanne: 414 bis 2.842	Statistisches Jahrbuch des Statistischen Bundesamts (2011) (59)
a: Die GKV-Datenanalyse erfolgte für das Jahr 2010. Die Hochrechnung auf alle GKV-Versicherten und auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte daher für das Jahr 2010.			

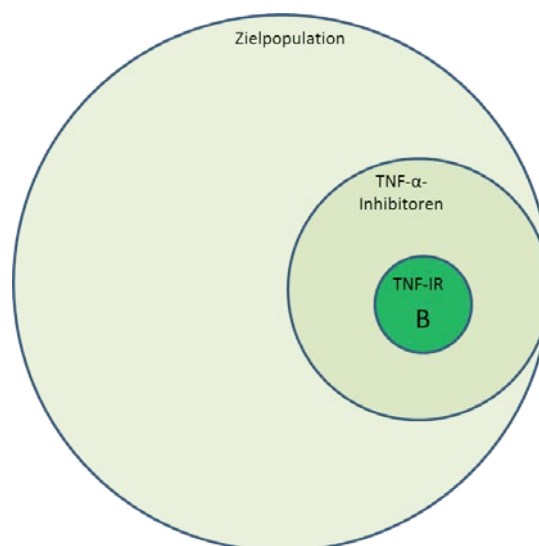


Abbildung 3-2: Schema: Herleitung der Subpopulation B als Teilmenge der Zielpopulation: Patienten, die mit TNF- α -Inhibitoren behandelt werden („TNF- α -Inhibitoren“) und die unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen oder diese nicht vertragen („TNF-IR“)

1. Anzahl der Patienten, die TNF- α -Inhibitoren erhalten haben

Zur Herleitung der Subpopulation B wurde zunächst der Anteil der Patienten bestimmt, der mit TNF- α -Inhibitoren behandelt wurde. Aus den GKV-Routinedatenanalyse wurde ein Anteil von 10,52 % ermittelt für Patienten, die mit Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab behandelt wurden (24). Auf die Zielpopulation bezogen ergibt sich daraus eine mittlere Anzahl von 3.400 Patienten $(32.317/100) \times 10,52 = 3.400$ (Spanne: 1.674 bis 6.505; $(15.915/100) \times 10,52 = 1.674$ und $(61.839/100) \times 10,52 = 6.505$)

2. Anzahl der Patienten, die unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen

In der Fachinformation von Secukinumab werden unter der Patientengruppe, die unzureichend auf eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren ansprechen, auch Patienten eingeschlossen, die diese Therapie nicht vertragen (36). Diese Patientengruppe wird auch unter dem Begriff TNF-IR zusammengefasst.

In einer orientierenden Literaturrecherche wurden drei Publikationen identifiziert, die die Gründe für einen Therapieabbruch hinreichend genau dargestellt haben. Diese sind in Tabelle 3-17 dargestellt (80-83). Die Anteile an Patienten, die die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren aus Gründen der unzureichenden Wirksamkeit beendet haben, reichen von 9,4 % bis 26,3 % während die Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von Unverträglichkeiten oder unerwünschten Ereignissen zwischen 11,0 % und 12,4 % liegt. Pro Studie wurden die Anteile für beide Gründe für Therapieabbrüche addiert und für die Spanne verwendet. Weiterhin wurde über alle drei Studien hinweg ein Mittelwert dieser Summe gebildet. Es ergibt sich somit ein Mittelwert von 28,86 % und eine Spanne von 21,1 % bis 37,3 % (siehe auch Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Übersicht der Literaturangaben zu Patienten, die unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen oder diese nicht vertragen

Publikation	Unzureichende Wirksamkeit [%]	Unverträglichkeit/UE [%]	Summe [%]
Saad (2009) (80)	12,4	11,4	23,80
Glntborg (2011) (81)	22,91	12,4	35,31
Fabbroni (2014) (82)	Adalimumab: 15,5	11,3	26,80
	Etanercept: 9,4	11,7	21,10
	Infliximab: 26,3	11,0	37,30
Mittelwert			28,86

Für die Gesamtzahl der GKV-Patienten innerhalb der Subpopulation B errechnet sich folgend ein Mittelwert von 981 Patienten $(3.400/100) \times 28,86 = 981$ (Spanne: 353 bis 2.427; $(1.674/100) \times 21,1 = 353$ und $(6.505/100) \times 37,3 = 2.427$).

3. Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Ausgehend von einem Anteil an GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 85,4 % im Jahr 2010 (Abschnitt 3.2.3) ergibt sich eine Anzahl von 1.149 Patienten in der Subpopulation B in der deutschen Gesamtbevölkerung ($(981/85,4) \times 100 = 1.149$) (Spanne: 414 bis 2.842; $(353/85,4) \times 100 = 414$ und $(2.427/85,4) \times 100 = 2.842$).

Subpopulation C

Tabelle 3-18: Herleitung der Subpopulation C

Population	Zeitbezug ^a	Anzahl	Quellen
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die mit TNF- α -Inhibitoren behandelt werden	2010	629 Spanne: 83 bis 2.312	GKV Routine-datenanalyse (24)
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die mit TNF- α -Inhibitoren behandelt wurden aber unzureichend ansprechen (Schnittmenge aus Subpopulation A und B)	2010	182 Spanne: 18 bis 862	Saad (2009) (80) Glintborg (2011) (81) Fabbroni (2014) (82)
Anzahl der Patienten, die keine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis haben und nicht unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen	2010	25.537 Spanne: 14.789 bis 38.302	
Hochrechnung auf dt. Gesamtbevölkerung	2010	29.909 Spanne: 17.321 bis 44.859	Statistisches Jahrbuch des Statistischen Bundesamts (2011) (59)
a: Die GKV-Datenanalyse erfolgte für das Jahr 2010. Die Hochrechnung auf alle GKV-Versicherten und auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte daher für das Jahr 2010.			

Bei Subpopulation C handelt es sich um Patienten, die keine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis haben und nicht unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen. Es handelt sich hierbei im Wesentlichen um die Zielpopulation abzüglich der Subpopulationen A und B. Zur Herleitung der Populationsgröße ist es zunächst erforderlich die Patientenzahl zu berechnen, die sowohl in die Gruppe der PsA-Patienten mit gleichzeitiger mittelschwer bis schwerer Plaque-Psoriasis (Subpopulation A) als auch in die Gruppe der TNF-IR (Subpopulation B) fallen, da diese Patienten doppelt erfasst würden. Zu diesem Zwecke wird die Schnittmenge der beiden Subpopulationen A und B wie folgt berechnet und im Anschluss von der Summe der Subpopulationen A und B abgezogen, so dass diese Patientengruppe nur noch einmal in der Summe enthalten ist.

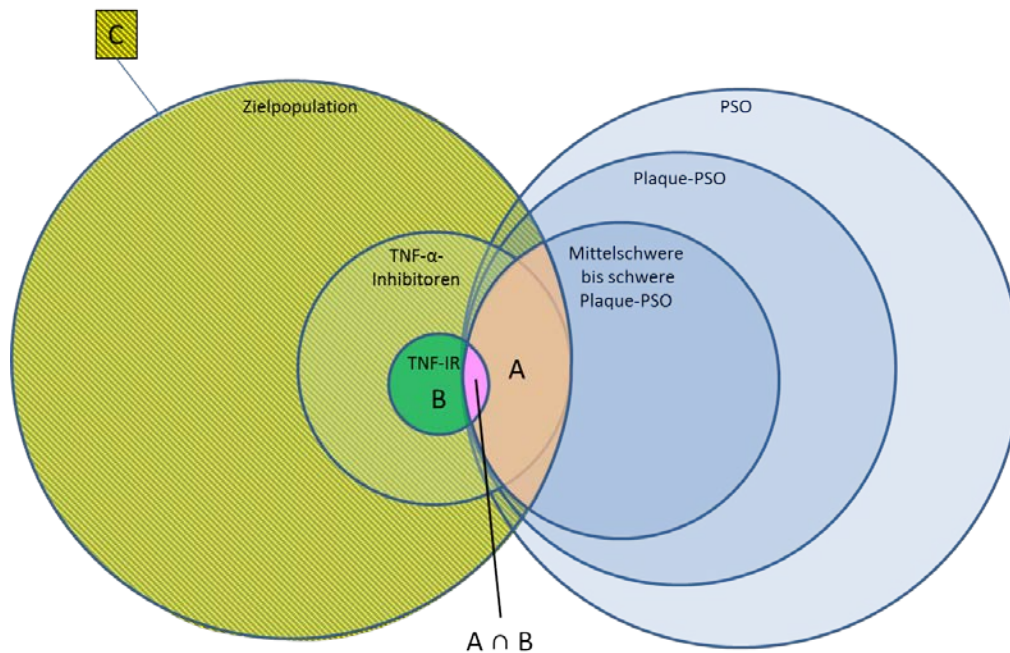


Abbildung 3-3: Schema: Herleitung der Subpopulation C durch Subtraktion der Summe aus Subpopulation A und B nach Abzug der Schnittmenge aus A und B ($A \cap B$)

1. Anzahl der Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die mit TNF- α -Inhibitoren behandelt werden

Aus den GKV-Routinedaten geht hervor, dass 10,52 % der PsA-Patienten mit TNF- α -Inhibitoren behandelt wurden. Da aus der Literatur keine Angaben gefunden wurden, wie viele Patienten dies innerhalb der Subpopulation A betrifft, wird dieser Wert für die Berechnung herangezogen. Somit ergibt sich eine mittlere Anzahl von 629 Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die mit TNF- α -Inhibitoren behandelt werden $((5.980/100) \times 10,52 = 629)$ (Spanne: 83 bis 2.312 $(790/100) \times 10,52 = 83$ und $(21.973/100) \times 10,52 = 2.312$).

2. Anzahl der Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen

Wie in Schritt 2 bei Subpopulation B wird von obiger Patientengruppe nun der Anteil berechnet, der unzureichend auf die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren ansprechen. Da keine Literaturangaben identifiziert werden konnten, die den Anteil der Patienten mit aktiver PsA und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die nur unzureichend auf eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren ansprechen oder diese nicht vertragen, angibt, wurden die Zahlen aus Subpopulation B (Mittelwert 28,86 %, Spanne 21,10 % bis 37,30 %) zur Berechnung herangezogen unter der Annahme, dass die relative Häufigkeit an Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen für diese Patientengruppe ähnlich ist. Somit ergibt sich eine Anzahl von 182 Patienten, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen $((629/100) \times 28,86 = 182)$ (Spanne: 18 bis 862; $(83/100) \times 21,10 = 18$ und $2.312/100) \times 37,30 = 862$).

3. Anzahl der Patienten, die keine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis haben und nicht unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen

Zur Berechnung der Subpopulation C wird die in Schritt 1 und 2 gebildete Schnittmenge von der Summe der Patienten aus Subpopulation A und B subtrahiert. Diese Differenz wird von der Zielpopulation abgezogen um Subpopulation C zu erhalten.

$$\text{Subpopulation C} = \text{Zielpopulation} - ((\text{Subpopulation A} + \text{B}) - \text{A} \cap \text{B})$$

Somit werden die Patienten, die Teil von Subpopulation A als auch Teil von Subpopulation B sind, nicht mehr doppelt in der Summe erfasst. Für die Subpopulation C ergibt sich somit eine Anzahl an Patienten von 25.537 ($32.317 - ((5.980 + 981) - 182) = 25.537$) (Spanne: 14.789 bis 38.302; $(15.915 - ((790) + 353) - 18) = 14.789$ und $(61.839 - ((21.973 + 2.427) - 862) = 38.302$). Die hier dargestellten Summen entstammen der Exceltabelle und wurden aus Werten mit allen Nachkommastellen berechnet. Daher weicht die Summe der hier gezeigten, gerundeten Einzelwerte von der dargestellten Summe ab.

4. Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Ausgehend von einem Anteil an GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 85,4 % im Jahr 2010 (Abschnitt 3.2.3) ergibt sich eine Anzahl an Patienten in der Subpopulation C in der deutschen Gesamtbevölkerung von 29.909 ($((25.537/85,4) \times 100) = 29.909$) (Spanne: 17.321 bis 44.859; $(14.789/85,4) \times 100 = 17.321$ und $(38.302/85,4) \times 100 = 44.859$).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Secukinumab	Zielpopulation	Es wird kein Zusatznutzen beansprucht.	32.317 (15.915 bis 61.839)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es wird für keine Patientengruppe ein Zusatznutzen beansprucht, da keine Evidenz für Secukinumab mit einer der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien vorliegt. Die Herleitung der Patientenzahl wurde bereits in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben. Dafür wurden die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz für Patienten mit einer aktiven PsA berücksichtigt (siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Beschreibung der Erkrankung und der Epidemiologie wurde eine orientierende Literaturrecherche bei PubMed durchgeführt in der relevante Publikationen und Übersichtsarbeiten identifiziert wurden. Die Zielpopulation wurde auf der Basis der gemäß Zulassung in der Fachinformation für Cosentyx® definierten Zielpopulation beschrieben (36).

Zur Beschreibung der Epidemiologie (Prävalenz und Inzidenz) wurden zudem Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse herangezogen (58).

Zur Identifikation weiterer relevanter Quellen zur Prävalenz und Inzidenz wurde am 02.11.2015 eine orientierende Literaturrecherche in PubMed durchgeführt. Hierzu wurden die Suchstrings (psoriatic arthritis[Title] AND prevalence[Title]) bzw. (psoriatic arthritis[Title] AND incidence[Title]) verwendet.

Für die Suche nach der Prävalenz wurden 62 Treffer erzielt, wovon sechs Treffer eingeschlossen wurden und 56 Treffer ausgeschlossen wurden. Die eingeschlossenen Treffer waren Hoff et al. (2015), Ogdie et al. (2013), Hanova et al. (2010), Radtke et al. (2009), Madland et al. (2005), sowie das systematische Review von Alamanos et al. (2008) in dem zehn Studien zur Prävalenz dargestellt wurden (62-65, 68, 72). Aus diesem Review wurden die Werte der europäischen Studien entnommen, davon wurden zwei Studien von 1969 und von 1984 auf Grund des Alters ausgeschlossen. Die Studien, deren Prävalenzraten zum Vergleich herangezogen wurden, waren von Alamanos et al. (2003), Salaffi et al. (2005), Madland et al. (2005), die auch bereits in der Literaturrecherche identifiziert wurde, Trontzas et al. (2005) sowie Saraux et al. (2005).

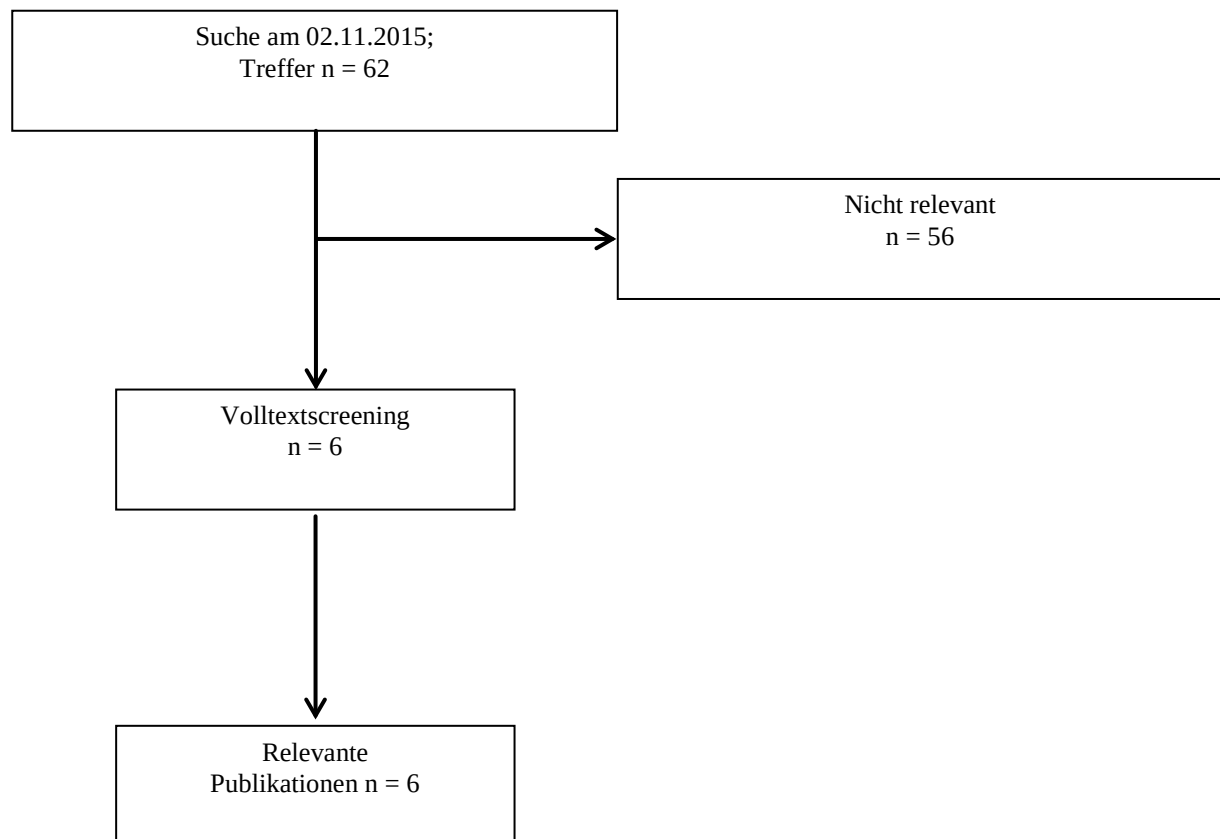


Abbildung 3-4: Flussdiagramm der orientierenden Literaturrecherche zur Identifizierung von Publikationen zur Prävalenz der PsA

Die Suche nach der Inzidenz lieferte 15 Treffer von denen drei Treffer eingeschlossen und zwölf Treffer ausgeschlossen wurden. Die eingeschlossenen Treffer waren Hoff et al. (2015), Hanova et al. (2010) und das systematische Review von Alamanos et al. (2008) (64, 65, 72). Aus dem systematischen Review von Alamanos et al. wurden die europäischen Studien von Söderlin et al. (2002), Alamanos et al. (2003) und Savolainen et al. (2003) entnommen. Die Studie von Kaipiainen-Sappanen et al. (1996) wurde aufgrund des Alters ausgeschlossen.

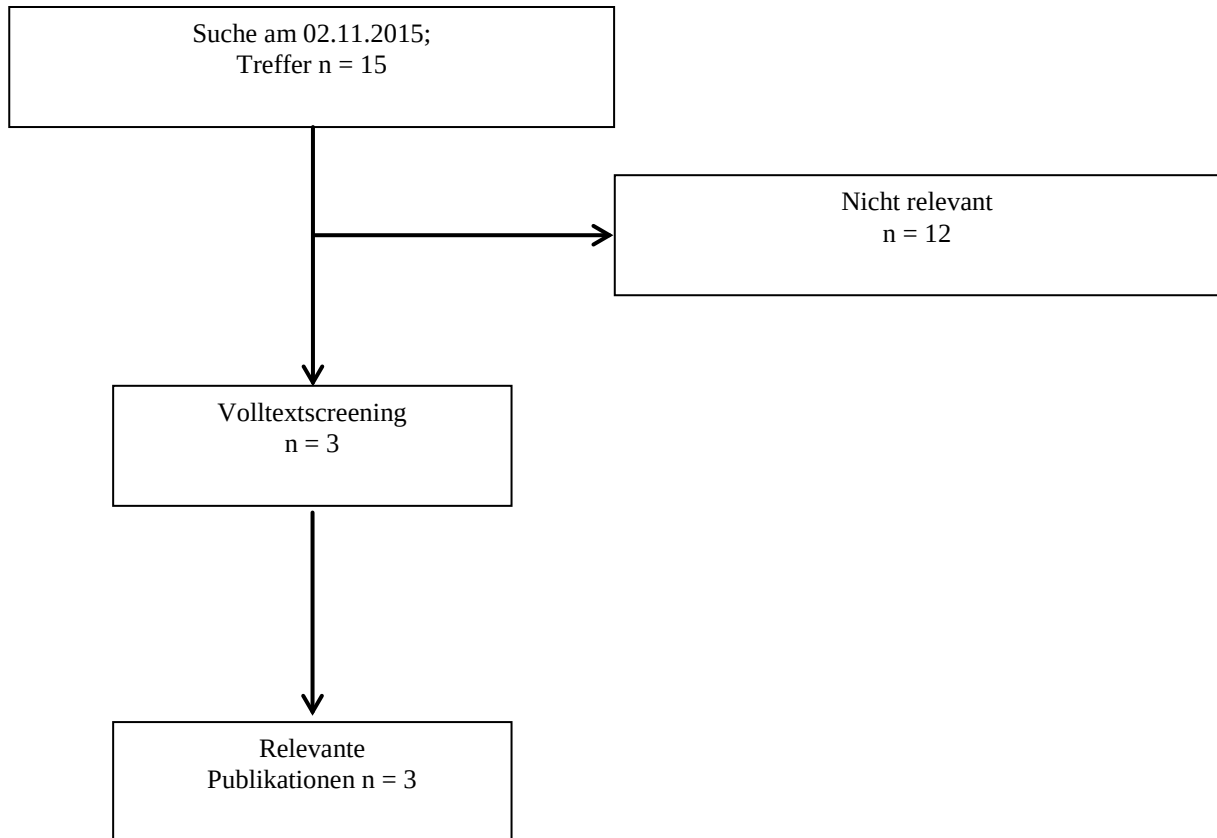


Abbildung 3-5: Flussdiagramm der orientierenden Literaturrecherche zur Identifizierung von Publikationen zur Inzidenz der PsA

Der Einschluss erfolgte aufgrund der folgenden Bedingungen:

- Population: PsA-Patienten
- Berichtete Prävalenz- bzw. Inzidenzrate in einem europäischen Land bezogen auf die Gesamtpopulation
- Berichterstattung in deutscher oder englischer Sprache
- Publikation ab Jahr 2000 oder jünger

Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden veröffentlichte Statistiken des Statistischen Bundesamtes sowie des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Krueger GG. Clinical Features of Psoriatic Arthritis. Am J Manag Care. 2002:S160-S70.
2. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. Am J Med Sci. 1998;316(4):234-8.
3. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS. 2006.
4. Psoriasis-Netz. Die fünf Formen der Psoriasis-Arthritis. 2015 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 14.10.2015]; Abrufbar unter: <http://www.psoriasis-netz.de/psoriasis-arthritis/psa-fuenf-formen.html>.
5. Deutscher Psoriasis Bund e.V. Über Psoriasis. 2015 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 14.10.2015]; Abrufbar unter: <http://www.psoriasis-bund.de/ueber-psoriasis/>.
6. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2015.
7. Reich A, Szepietowski JC. Clinical Aspects of Itch: Psoriasis. In: Carstens E, Akiyama T, editors. Itch: Mechanisms and Treatment. Boca Raton (FL)2014.
8. Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke M. Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014.2014.
9. Nast A. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. 2011.
10. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V. Rheumatische Erkrankungen. Psoriasis Arthritis – Schuppenflechte mit Gelenkentzündung, Ratgeber für Betroffene2014.
11. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Annals of the rheumatic diseases. 2005;64(suppl_2):ii14-ii7.
12. Harten P. Psoriasisarthritis und Arthritis bei entzündlichen Darmerkrankungen. 0000.
13. American Society for Surgery of the Hand. Psoriatic Arthritis of the Hand. 0000.

14. Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(7):936-9.
15. Queiro R, Torre JC, Belzunegui J, González C, de Dios JR, Unanue F, et al. Clinical features and predictive factors in psoriatic arthritis-related uveitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2002;31(4):264-70.
16. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(1):67-70.
17. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(9):1387-94.
18. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy*. 2009;22:40-55.
19. Chang CA, Gottlieb AB, Lizzul PF. Management of psoriatic arthritis from the view of the dermatologist. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(10):588-98.
20. Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti MS, Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Auto Immun Highlights*. 2014;5(1):9-19.
21. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2009;361(5):496-509.
22. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):118-26.
23. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(2):211-6.
24. HRI & Elsevier HA. Analyse der Versorgung von Versicherten mit Psoriasis – eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von GKV-Routinedaten (Ergebnistabellen). 2013.
25. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73.
26. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74(4):423-41.
27. Mayo Clinic. Psoriasis: Tests and diagnosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 14.10.2015]; Abrufbar unter: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/psoriasis/basics/tests-diagnosis/con-20030838>.

28. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(1):4-12.
29. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Core Set of Disease Activity Measures for Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis & Rheumatism*. 1993;36(6):729-40.
30. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:20.
31. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
32. Weisman S, Pollack CR, Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2003;14(3):158-65.
33. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;29(4):645-8.
34. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T*. 2010;35(12):680-9.
35. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scrivo R, et al. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1012-9.
36. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 11/2015). 2015.
37. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):851-64.
38. Celgene Europe Ltd. Fachinformation Otezla® 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten (Stand: 01/2015). 2015.
39. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Aspirin® (Stand: 06/2014). 2014.
40. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Ibuprofen AbZ® 400/600/800 mg Filmtabletten (Stand: 01/2014). 2014.
41. Hexal AG. Fachinformation Diclac® 25 mg magensaftresistente Tabletten Diclac® 50 mg magensaftresistente Tabletten (Stand: 12/2013). 2013.

42. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Indo-CT[®] 25/50 mg Hartkapseln Indo-CT 75 mg Retardkapseln (Stand: 11/2013). 2013.
43. MEDA Manufacturing GmbH. Fachinformation Rheumon[®] i.m. (Stand: 03/2015). 2015.
44. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL[®] Tabletten (Stand: 07/2014). 2014.
45. medac GmbH. Fachinformation Sulfasalazin-medac[®] 500 mg magensaftresistente Filmtabletten (Stand: 09/2014). 2014.
46. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Arava[®] 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten (Stand: 09/2014). 2014.
47. Takeda GmbH. Fachinformation Tauredon[®] 10/20/50 mg (Stand: 11/2012). 2012.
48. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednison acis[®] (Stand: 05/2014). 2014.
49. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel[®] 25 mg Fertigspritze (Stand: 04/2015). 2015.
50. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE[®] 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 04/2015). 2015.
51. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira[®] 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand: 03/2015). 2015.
52. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi[®] 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 06/2015). 2015.
53. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia[®] 200 mg Injektionslösung (Stand: 12/2014). 2014.
54. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA[®] 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 07/2015). 2014.
55. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 2:ii74-7.
56. Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013;5(1):45-54.
57. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Prävalenz und Inzidenz bei aktiver Psoriasis-Arthritis. 2015.
58. HRI & Elsevier HA. Analyse der Versorgung von Versicherten mit Psoriasis – eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von GKV-Routinedaten (Studienprotokoll). 2013.
59. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch. 2011.

60. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2013.
61. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1040-7.
62. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebo B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(10):1918-22.
63. Ogdie A, Langan S, Love T, Haynes K, Shin D, Seminara N, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(3):568-75.
64. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(4):310-7.
65. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(7):1354-8.
66. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Rheuma in Zahlen. Betroffene Menschen in Deutschland 0000.
67. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung (Stand 2013). 2014.
68. Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(6):683-91.
69. Savolainen E, Kaipiainen-Seppanen O, Kroger L, Luosujarvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(11):2460-8.
70. Söderlin MK, Börjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(10):911-5.
71. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C, Psychos DN, Tympanidou M, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(12):2641-4.
72. Hoff M, Gulati AM, Romundstad PR, Kavanaugh A, Haugeberg G. Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in central Norway: data from the Nord-Trøndelag health study (HUNT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):60-4.

73. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(6):1939-50.
74. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996;39(12):2013-20.
75. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(2):361-7.
76. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Archives of dermatology*. 2007;143(2):239-42.
77. Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Jeff Rustenbach S, Schafer I, et al. Quality of psoriasis care in Germany - results of the national study PsoHealth 2007. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2008;6(8):640-5.
78. Augustin M, Chapnik J., Gupta S., Buesch K., Radtke M. Psoriasis Causes High Costs, Reduced Productivity at Work and Quality of Life. 2011;37:353-9.
79. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10.
80. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DP, et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R52.
81. Glintborg B, Ostergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):382-90.
82. Fabbroni M, Cantarini L, Caso F, Costa L, Pagano VA, Frediani B, et al. Drug retention rates and treatment discontinuation among anti-TNF-alpha agents in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in clinical practice. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:862969.
83. van de Kerkhof PC, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, et al. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-43 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-20 bis Tabelle 3-43 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx®) 300 mg als Monotherapie	Subpopulation A und B der Zielpopulation	Initialdosis ^a : 2 x 150 mg s. c. in W 0, 1, 2 und 3 danach: ab W 4 monatlich 2 x 150 mg s. c. (kontinuierlich)	Erhaltungstherapie: 12 (à 300 mg)	1
Secukinumab (Cosentyx®) 300 mg als Kombinations- therapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Subpopulation A und B der Zielpopulation	Secukinumab: siehe oben	Secukinumab: siehe oben	1
		MTX: Erhaltungstherapie ^b : 7,5-30 mg/W (kontinuierlich)	MTX: Erhaltungstherapie: 51,1 (à 7,5 - 30 mg)	1
Secukinumab (Cosentyx®) 150 mg als Monotherapie	Subpopulation C der Zielpopulation	Initialdosis ^a : 150 mg s. c. in W 0, 1, 2 und 3 danach: ab W 4 monatlich 150 mg s. c. (kontinuierlich)	Erhaltungstherapie: 12 (à 150 mg)	1
Secukinumab (Cosentyx®) 150 mg als Kombinations- therapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Subpopulation C der Zielpopulation	Secukinumab: siehe oben	Secukinumab: siehe oben	1
		MTX: Erhaltungstherapie ^b : 7,5-30 mg/W (kontinuierlich)	MTX: Erhaltungstherapie: 51,1 (à 7,5 - 30 mg)	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Etanercept (Enbrel®) als Monotherapie	Zielpopulation	zweimal wöchentlich 1 x25 mg s. c. oder einmal wöchentlich 1 x 50 mg s. c. (kontinuierlich)	Erhaltungstherapie: 103,3 (à 25 mg) oder 51,1 (à 50 mg)	1
Adalimumab (Humira®) als Monotherapie	Zielpopulation	alle 14 Tage 1 x 40 mg s. c. (kontinuierlich)	Erhaltungstherapie: 26,1 (à 40 mg)	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Infliximab (Remicade®) als Monotherapie	Zielpopulation	Initialdosis ^a in W 0, 2 und 6 5 mg/kg KG i. v. Danach: alle 8 W 5 mg/kg KG i. v. (kontinuierlich)	Erhaltungstherapie: 6,6 (à 5 mg/kg KG)	1
Infliximab (Remicade®) als Kombinations- therapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	Infliximab: siehe oben	Infliximab: siehe oben	1
		MTX: Erhaltungstherapie ^b : 7,5-30 mg/W (kontinuierlich)	MTX: Erhaltungstherapie: 51,1 (à 7,5 - 30 mg)	1
Golimumab (Simponi®) als Monotherapie	Zielpopulation	Einmal im Monat 50 mg, s. c. oder bei Patienten mit einem KG > 100 kg einmal im Monat 100 mg s. c. (kontinuierlich)	Erhaltungstherapie: 12 (à 50 mg oder 100 mg)	1
Golimumab (Simponi®) als Kombinations- therapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	Golimumab siehe oben	Golimumab siehe oben	1
		MTX: Erhaltungstherapie ^b : 7,5-30 mg/W (kontinuierlich)	MTX: Erhaltungstherapie: 51,1 (à 7,5 - 30 mg)	1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				
a: Die Initialdosen werden nur im 1. Behandlungsjahr verabreicht. Da hier nur die Erhaltungstherapie dargestellt wird, werden die Initialdosen nicht in die späteren Berechnungen mit einbezogen. b: Da in der Praxis eine Biologika-Therapie ergänzend zu einer bereits bestehenden MTX-Behandlung begonnen wird, wird für MTX nur die Erhaltungsdosis dargestellt. KG: Körpergewicht MW: Mittelwert W: Woche s. c.: subkutan i. v.: intravenös				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 beschriebene Zielpopulation. Bei Secukinumab setzt sich die Zielpopulation aus Patienten der Subpopulationen A und B zusammen, die jeweils 300 mg Secukinumab erhalten und aus Patienten der Subpopulation C, die 150 mg Secukinumab erhalten. Da es sich bei der PsA um eine chronische Erkrankung handelt, werden in Abschnitt 3.3 nur Kosten der Erhaltungstherapie dargestellt und die Kosten der Induktionstherapien nicht berücksichtigt.

Secukinumab (Cosentyx®)

Secukinumab (Cosentyx®), allein oder in Kombination mit MTX, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (1).

Die laut Fachinformation empfohlene Dosis von Cosentyx® beträgt für Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis oder Patienten, die nur unzureichend auf eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren ansprechen 300 mg Secukinumab subkutan monatlich (ab Woche 4) nach einer Initialdosis in Woche null, eins, zwei und drei im ersten Behandlungsjahr, die hier jedoch nicht weiter berücksichtigt wird. Alle anderen Patienten erhalten 150 mg subkutan monatlich (ab Woche 4) ebenfalls nach einer Initialdosis in Woche null, eins, zwei und drei im ersten Behandlungsjahr die hier ebenfalls nicht weiter berücksichtigt wird (1). Daher wird in der Erhaltungstherapie von zwölf Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen.

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie nicht zeitlich begrenzt, sodass für Cosentyx® keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (1). (Die Berechnungen zur Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr können in Quelle (2) eingesehen werden).

Secukinumab als Kombinationstherapie mit MTX (MTX Hexal®)

Secukinumab kann auch in der Kombination mit MTX verabreicht werden. In diesem Fall wird Secukinumab wie bereits dargestellt verabreicht. Zusätzlich erfolgt die Behandlung mit MTX wie weiter unten beschrieben.

Etanercept (Enbrel®)

Enbrel® ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist (3).

Die empfohlene Dosierung von Enbrel® für erwachsene Patienten mit einer PsA beträgt laut Fachinformation zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept subkutan oder einmal wöchentlich 50 mg Etanercept subkutan (3). Daher wird in der Erhaltungstherapie von 103,3 bzw. 51,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr ausgegangen.

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie nicht zeitlich begrenzt, sodass für Enbrel® keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (3). (Die Berechnungen zur Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr können in Quelle (2) eingesehen werden).

Adalimumab (Humira®)

Humira® ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine auf eine vorhergehende Basistherapie angesprochen haben (4).

Die empfohlene Dosierung von Humira® für erwachsene Patienten mit einer PsA beträgt laut Fachinformation 40 mg Adalimumab subkutan jede zweite Woche (4). Daher wird in der Erhaltungstherapie von 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr ausgegangen.

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie nicht zeitlich begrenzt, sodass für Humira® keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (4). (Die Berechnungen zur Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr können in Quelle (2) eingesehen werden).

Infliximab (Remicade®)

Remicade® ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Infliximab wird verabreicht in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX zeigen oder bei denen MTX kontraindiziert ist (5).

Die laut Fachinformation empfohlene Dosierung von Remicade® beträgt 5 mg/kg als intravenöse Infusion in Woche null, zwei und sechs und danach alle acht Wochen im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren entfallen die Induktionsdosen und es werden 5 mg/kg im Abstand von acht Wochen intravenös verabreicht (5). Daher wird in der Erhaltungstherapie von 6,6 Behandlungen pro Patient pro Jahr ausgegangen.

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie nicht zeitlich begrenzt, sodass für Remicade® keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (5). (Die Berechnungen zur Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr können in Quelle (2) eingesehen werden).

Infliximab als Kombinationstherapie mit MTX (MTX Hexal®)

Infliximab kann auch in der Kombination mit MTX verabreicht werden. In diesem Fall wird Infliximab wie bereits dargestellt verabreicht. Zusätzlich erfolgt die Behandlung mit MTX wie weiter unten beschrieben.

Golimumab (Simponi®)

Simponi® ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (6).

Zur Behandlung der PsA werden laut Fachinformation einmal im Monat 50 mg Simponi® immer am selben Tag des Monats verabreicht. Bei Patienten über 100 kg, die nach drei bis vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, kann die Dosis auf 100 mg Golimumab einmal im Monat erhöht werden. Die Zahl der Behandlungstage bleibt hierbei identisch (6). Daher wird in der Erhaltungstherapie von zwölf Behandlungen pro Patient pro Jahr ausgegangen.

Aufgrund des chronischen Charakters der Krankheit ist die Therapie nicht zeitlich begrenzt, sodass für Simponi® keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (6). (Die Berechnungen zur Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr können in Quelle (2) eingesehen werden).

Golimumab als Kombinationstherapie mit MTX (MTX Hexal®)

Golimumab kann auch in der Kombination mit MTX verabreicht werden. In diesem Fall wird Golimumab wie bereits dargestellt verabreicht. Zusätzlich erfolgt die Behandlung mit MTX wie weiter unten beschrieben.

MTX in der Kombinationstherapie mit Secukinumab, Infliximab oder Golimumab

Im Falle der Kombinationsstherapie werden Secukinumab, Infliximab und Golimumab wie bereits dargestellt verabreicht. Zusätzlich erfolgt die Behandlung mit MTX wie im Folgenden beschrieben:

MTX HEXAL® Tabletten sind für die Behandlung von schweren Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, indiziert, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (7). MTX kann in dieser Indikation auch als Injektionslösung (Fertigspritze) verabreicht werden. Da die Behandlung mit MTX-Tabletten jedoch die wirtschaftlichere Therapie ist, wird in den folgenden Abschnitten nur diese Therapie beschrieben. Da Patienten in der Realität jedoch auch mit MTX-Fertigspritzen behandelt werden, sind die der GKV entstehenden Kosten möglicherweise höher als die hier dargestellte wirtschaftlichste Therapie mit MTX-Tabletten.

Es ist davon auszugehen, dass in der Praxis bereits eine Behandlung mit MTX begonnen wurde, bevor ergänzend ein Biologikum eingesetzt wird. In diesem Fall hat die bei MTX notwendige Auftitration bereits stattgefunden und es wird nur die Erhaltungsdosis berücksichtigt.

Diese Erhaltungsdosis ist patientenindividuell und liegt für Tabletten zwischen 7,5 mg und 30 mg MTX pro Woche. Der Mittelwert aus dieser Spanne beträgt 18,75 mg pro Woche. Da diese Dosis nicht in Tablettenform verabreicht werden kann, muss auf die nächstmögliche Dosis gerundet werden. Die EULAR-Empfehlungen zur Behandlung von PsA empfehlen die Verwendung einer tendenziell höheren Dosis MTX (8). Auch die S3-Leitlinie zur Psoriasis vulgaris empfiehlt als maximale Dosis einen höheren Wert von 22,5 mg und bei der RA ist bekannt, dass Patienten besser auf eine höhere Dosis von 25 mg ansprechen (8, 9). Daher wird der Mittelwert von 18,75 mg auf die nächsthöhere verabreichbare Dosis von 20 mg aufgerundet. MTX soll einmal wöchentlich verabreicht werden. Daher wird in der Erhaltungstherapie von 51,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr ausgegangen.

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie nicht zeitlich begrenzt, sodass für MTX HEXAL® keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (7). (Die Berechnungen zur Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr können in Quelle (2) eingesehen werden).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab (Cosentyx®) 300 mg als Monotherapie	Subpopulation A und B der Zielpopulation	Initialdosis ^a : 2 x 150 mg s. c. in W 0, 1, 2 und 3 danach: ab W 4 monatlich 2 x 150 mg s. c. (kontinuierlich)	Erhaltungstherapie: 12 (à 300 mg)
Secukinumab (Cosentyx®) 300 mg als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Subpopulation A und B der Zielpopulation	Secukinumab: siehe oben	Secukinumab: siehe oben
		MTX: Erhaltungstherapie ^b : 7,5-30 mg/W (kontinuierlich)	MTX: Erhaltungstherapie: 51,1 (individuelle Dosis)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Secukinumab (Cosentyx®) 150 mg als Monotherapie	Subpopulation C der Zielpopulation	Initialdosis ^a : 150 mg s. c. in W 0, 1, 2 und 3 danach: ab W 4 monatlich 150 mg s. c. (kontinuierlich)	Erhaltungstherapie: 12 (à 150 mg)
Secukinumab (Cosentyx®) 150 mg als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Subpopulation C der Zielpopulation	Secukinumab: siehe oben	Secukinumab: siehe oben
		MTX: Erhaltungstherapie ^b : 7,5-30 mg/W (kontinuierlich)	MTX: Erhaltungstherapie: 51,1 (individuelle Dosis)
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Etanercept (Enbrel®)	Zielpopulation	Zweimal wöchentlich 1 x25 mg s. c. oder einmal wöchentlich 1 x 50 mg s. c. (kontinuierlich)	Erhaltungstherapie: 103,3 (à 25 mg) oder 51,1 (à 50 mg)
Adalimumab (Humira®)	Zielpopulation	alle 14 Tage 1 x 40 mg s. c. (kontinuierlich)	Erhaltungstherapie: 26,1
Infliximab (Remicade®) als Monotherapie	Zielpopulation	Initialdosis ^a in W 0, 2 und 6 5 mg/kg KG i. v. Danach: alle 8 W 5 mg/kg KG i. v. (kontinuierlich)	Erhaltungstherapie: 6,6 (à 5 mg/kg KG)
Infliximab (Remicade®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	Infliximab: siehe oben	Infliximab: siehe oben
		MTX: Erhaltungstherapie ^b : 7,5-30 mg/W (kontinuierlich)	MTX: Erhaltungstherapie: 51,1 (individuelle Dosis)
Golimumab (Simponi®) als Monotherapie	Zielpopulation	Einmal im Monat 50 mg s.c. oder bei Patienten mit einem KG > 100 kg einmal im Monat 100 mg s. c. (kontinuierlich)	Erhaltungstherapie: 12 (à 50 mg oder 100 mg)
Golimumab (Simponi®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	Golimumab siehe oben	Golimumab siehe oben
		MTX: Erhaltungstherapie ^b : 7,5-30 mg/W (kontinuierlich)	MTX: Erhaltungstherapie: 51,1 (individuelle Dosis)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
a: Die Initialdosen werden nur im 1. Behandlungsjahr verabreicht. Da hier nur die Erhaltungstherapie dargestellt wird, werden die Initialdosen nicht in die Berechnungen mit einbezogen. b: Da in der Praxis eine Biologika-Therapie ergänzend zu einer bereits bestehenden MTX-Behandlung begonnen wird, wird für MTX nur die Erhaltungsdosis dargestellt. KG: Körpergewicht W: Woche s. c.: subkutan i. v.: intravenös			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch ^a pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx®) 300 mg als Monotherapie	Subpopulation A und B der Zielpopulation	12	300 mg	Es können keine Angaben zur DDD gemacht werden, da keine amtliche DDD verfügbar ist ^b . Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt: 3.600 mg
Secukinumab (Cosentyx®) 300 mg als Kombinations- therapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Subpopulation A und B der Zielpopulation	Secukinumab: siehe oben	Secukinumab: 300 mg	Secukinumab: siehe oben
		MTX: 51,1	MTX: 20 mg (7,5 - 30 mg)	MTX: 408,8 DDD (153,3 DDD - 613,2 DDD) (amtliche DDD: 2,5 mg)
Secukinumab (Cosentyx®) 150 mg als Monotherapie	Subpopulation C der Zielpopulation	12	150 mg	Es können keine Angaben zur DDD gemacht werden, da keine amtliche DDD verfügbar ist ^b . Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt: 1.800 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch ^a pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Secukinumab (Cosentyx®) 150 mg als Kombinations- therapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Subpopulation C der Zielpopulation	Secukinumab: siehe oben	Secukinumab: 150 mg	Secukinumab: siehe oben
		MTX:: 51,1	MTX: 20 mg (7,5 - 30 mg)	MTX: 408,8 DDD (153,3 DDD - 613,2 DDD) (amtliche DDD: 2,5 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Etanercept (Enbrel®)	Zielpopulation	103,3 oder 51,1	2 x 25 mg oder 1 x 50 mg	368,9 DDD oder 365,0 DDD (amtliche DDD: 7 mg)
Adalimumab (Humira®)	Zielpopulation	26,1	40 mg	360,0 DDD (amtliche DDD: 2,9 mg)
Infliximab (Remicade®) als Monotherapie	Zielpopulation	6,6	5 mg/kg	Die Angabe erfolgt für Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von 84,67 kg 880,0 DDD (amtliche DDD: 3,75 mg)
Infliximab (Remicade®) als Kombinations- therapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	Infliximab: siehe oben	Infliximab: 5 mg/kg	Infliximab: siehe oben
		MTX: 51,1	MTX: 20 mg (7,5 - 30 mg)	MTX: 408,8 DDD (153,3 DDD - 613,2 DDD) (amtliche DDD: 2,5 mg)
Golimumab (Simponi®) als Monotherapie	Zielpopulation	12	50 mg oder 100 mg	361,4 DDD 722,9 DDD (amtliche DDD: 1,66 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch ^a pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Golimumab (Simponi®) als Kombinations- therapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	Golimumab: siehe oben	Golimumab 50 mg	Golimumab: siehe oben
		MTX:: 51,1	MTX: 20 mg (7,5 - 30 mg)	MTX: 408,8 DDD (153,3 DDD - 613,2 DDD) (amtliche DDD: 2,5 mg)
a: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Behandlungstage und den Jahresdurchschnittsverbrauch während der Erhaltungstherapie. b: Es liegt nur eine amtliche DDD für die Indikation Psoriasis vor, jedoch nicht für die Indikation PsA. Da die Dosierungen bei der PsA unterschiedlich sind, kann die amtliche DDD der Psoriasis nicht für die PsA übernommen werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der in Tabelle 3-22 genannten Arzneimittel wurde mittels der Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels und der Angaben der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2015 ermittelt. Die Fassung wurde vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information herausgegeben (10). Für Secukinumab liegt nur eine amtliche DDD für die Indikation Psoriasis vor, jedoch nicht für die Indikation PsA. Da die Dosierungen bei der PsA unterschiedlich sind, kann die amtliche DDD der Psoriasis nicht für die PsA übernommen werden. Daher wurde für Secukinumab der Jahresdurchschnittsverbrauch in mg angegeben. Für Infliximab wurde zur Berechnung der DDD ein mittleres Durchschnittsgewicht von 84,67 kg verwendet (siehe Abschnitt 3.2.3).

Da die berechneten Angaben zur DDD aus den Fachinformationen oft nicht mit den amtlichen DDD der jeweiligen Arzneimittel übereinstimmen, wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch in DDD der einzelnen Arzneimittel aus Tabelle 3-22 in zwei Schritten hergeleitet:

1. Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge pro Patient und Jahr während der Erhaltungstherapie (Jahresverbrauch)

Secukinumab (Cosentyx®)

Tabelle 3-23: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Secukinumab

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff
Secukinumab (Cosentyx®)	12 x 150 mg = 1.800,0 mg 12 x 300 mg = 3.600,0 mg

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr wurde die Anzahl der Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge multipliziert (Tabelle 3-23).

Etanercept (Enbrel®)

Tabelle 3-24: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Etanercept

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff
Etanercept (Enbrel®)	103,3 x 25 mg = 2.582,5 mg 51,1 x 50 mg = 2.555,0 mg

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr wurde die Anzahl der Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge multipliziert (Tabelle 3-24).

Adalimumab (Humira®)

Tabelle 3-25: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Adalimumab

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff
Adalimumab (Humira®)	26,1 x 40 mg = 1.044,0 mg

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr wurde die Anzahl der Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge multipliziert (Tabelle 3-25).

Infliximab (Remicade®)

Tabelle 3-26: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Infliximab

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff
Infliximab (Remicade®)^a (Patient mit 84,67 kg)	84,67 kg x 5 mg/kg = 423,4 mg 500 mg x 6,6 = 3.300,0 mg
a: Die kleinste Packungseinheit für Infliximab ist 100 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung.	

Da die Dosierung von Infliximab gewichtsspezifisch verabreicht wird, wurde mit einem Durchschnittsgewicht von 84,67 kg gerechnet (siehe Abschnitt 3.2.3). Für ein Körpergewicht von 84,67 kg wird eine Mindestmenge von 423,4 mg Infliximab zur Herstellung einer Lösung benötigt. Demzufolge ist die nächstgrößere Packung mit 500 mg zu wählen. Da der Rest einer angefangenen Packung laut Fachinformation innerhalb von 24 Stunden verwendet werden muss und die verbleibenden 76,6 mg im weiteren Therapieverlauf nicht weiter verwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden (Tabelle 3-26).

Golimumab (Simponi®)

Tabelle 3-27: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Golimumab

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff Folgejahre
Golimumab (Simponi®)	12 x 50 mg = 600,0 mg 12 x 100 mg = 1.200,0 mg

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr wurde die Anzahl Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge multipliziert (Tabelle 3-27).

MTX (MTX HEXAL®) in der Kombinationstherapie mit Secukinumab, Infliximab und Golimumab

Tabelle 3-28: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für MTX während der Erhaltungstherapie

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff
MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	51,1 x 20 mg = 1.022,0 mg (untere Spanne: 51,1 x 7,5 mg = 383,3 mg; obere Spanne: 51,1 x 30 mg = 1.533,0 mg)

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient während der Erhaltungstherapie wurde die wöchentliche Dosis mit der Anzahl der Wochen, in denen die jeweilige Dosis eingenommen wurde, multipliziert (Tabelle 3-28).

2. Berechnung der DDD für die jeweiligen Arzneimittel und Angabe der amtlichen DDD

Tabelle 3-29: Berechnung der DDD und Angabe der amtlichen DDD aus der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation

Arzneimittel	amtliche DDD ^a	berechnete DDD ^b
Zu bewertendes Arzneimittel		
Secukinumab (Cosentyx®)^c 300 mg als Monotherapie	nicht vorhanden	keine Angabe
Secukinumab (Cosentyx®)^c 300 mg als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Secukinumab: nicht vorhanden	Secukinumab: keine Angabe
	MTX: 2,5 mg	MTX: Mittlere Dosis: 1.022,0 mg/2,5 mg = 408,8 (untere Spanne: 383,3 mg/2,5 mg = 153,3 obere Spanne: 1.533,0 mg/2,5 mg = 613,2)
Secukinumab (Cosentyx®)^c 150 mg als Monotherapie	nicht vorhanden	keine Angabe
Secukinumab (Cosentyx®)^c 150 mg als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Secukinumab: nicht vorhanden	Secukinumab: keine Angabe
	MTX: 2,5 mg	MTX: Mittlere Dosis: 1.022,0 mg/2,5 mg = 408,8 (untere Spanne: 383,3 mg/2,5 mg = 153,3 obere Spanne: 1.533,0 mg/2,5 mg = 613,2)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Etanercept (Enbrel®) 25 mg	7 mg	2.582,5 mg/7 mg = 368,9
Etanercept (Enbrel®) 50 mg	7 mg	2.555,0 mg/7 mg = 365,0
Adalimumab (Humira®)	2,9 mg	1.044,0 mg/2,9 mg = 360,0
Infliximab (Remicade®)^d als Monotherapie	3,75 mg	3.300,0 mg/3,75 mg = 880,0

Arzneimittel	amtliche DDD ^a	berechnete DDD ^b
Infliximab (Remicade®)^d als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Infliximab: 3,75 mg	Infliximab: 3.300,0 mg/3,75 mg = 880,0
	MTX: 2,5 mg	MTX: Mittlere Dosis: 1.022,0 mg/2,5 mg = 408,8 (untere Spanne: 383,3 mg/2,5 mg = 153,3 obere Spanne: 1.533,0 mg/2,5 mg = 613,2)
Golimumab (Simponi®) 50 mg als Monotherapie	1,66 mg	600,0 mg/1,66 mg = 361,4
Golimumab (Simponi®) 50 mg als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Golimumab: 1,66 mg	Golimumab: 600,0 mg/1,66 mg = 361,4
	MTX: 2,5 mg	MTX: Mittlere Dosis: 1.022,0 mg/2,5 mg = 408,8 (untere Spanne: 383,3 mg/2,5 mg = 153,3 obere Spanne: 1.533,0 mg/2,5 mg = 613,2)
Golimumab (Simponi®) 100 mg als Monotherapie	1,66 mg	1.200,0 mg/1,66 mg = 722,9
Golimumab (Simponi®) 100 mg als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Golimumab: 1,66 mg	Golimumab: 1.200,0 mg/1,66 mg = 722,9
	MTX: 2,5 mg	MTX: Mittlere Dosis: 1.022,0 mg/2,5 mg = 408,8 (untere Spanne: 383,3 mg/2,5 mg = 153,3 obere Spanne: 1.533,0 mg/2,5 mg = 613,2)
a: Die amtlichen DDD stammen aus der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation (10). b: Die berechneten DDD werden bis auf eine Nachkommastelle gerundet angegeben. c: Es liegt nur eine amtliche DDD für die Indikation Psoriasis vor, jedoch nicht für die Indikation PsA. Da die Dosierungen bei der PsA unterschiedlich sind, kann die amtliche DDD der Psoriasis nicht für die PsA übernommen werden.		

Zur Berechnung der DDD für die jeweiligen Arzneimittel wurde die berechnete Gesamtmenge an Wirkstoff durch die amtliche DDD (Angaben der DDD in der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation) dividiert und jeweils für das erste Behandlungsjahr und für die Folgejahre berechnet.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-30 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-30: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Secukinumab (Cosentyx®) als Monotherapie	1.989,03 (2 Fertigspritzen oder -pens à 150 mg)	1.876,94 [1,77; 110,32] ^a
	5.682,88 (3 x 2 Fertigspritzen oder -pens à 150 mg)	5.359,83 [1,77; 321,28] ^a
Secukinumab (Cosentyx®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®) ^d	Secukinumab: siehe Monotherapie	
	MTX: 7,5 mg: 33,42 (30 Stk) (MTX HEXAL®) 10 mg: 41,29 (30 Stk) (MTX HEXAL®) 15 mg: 57,45 (30 Stk, N3) (MTX HEXAL®)	MTX: 7,5 mg: 30,04 [1,77; 1,61] ^c 10 mg: 37,32 [1,77; 2,20] ^c 15 mg: 52,00 [1,77; 3,68] ^c

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Etanercept (Enbrel®)	900,48 (4 Fertigspritzen oder Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 25 mg)	849,46 [1,77; 49,25] ^a
	1.782,00 (8 Fertigspritzen oder Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 25 mg)	1.681,73 [1,77; 98,50] ^a
	5.231,36 (24 Fertigspritzen oder Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 25 mg)	4.934,10 [1,77; 295,49] ^a
	1.782,00 (4 Fertigspritzen à 50 mg)	1.681,73 [1,77; 98,50] ^a
	5.231,36 (12 Fertigspritzen à 50 mg)	4.934,10 [1,77; 295,49] ^a
Adalimumab (Humira®)	1.878,68 (2 Fertigspritzen oder –pens à 40 mg)	1.772,89 [1,77; 104,02] ^a
	5.231,36 (6 Fertigspritzen oder –pens à 40 mg)	4.934,10 [1,77; 295,49] ^a
Infliximab (Remicade®) als Monotherapie	1.904,37 (2 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslsg.)	1.776,40 [1,77; 105,49; 20,71] ^b
	2.827,92 (3 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslsg.)	2.636,85 [1,77; 158,23; 31,07] ^b
	3.751,43 (4 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslsg.)	3.497,27 [1,77; 210,97; 41,42] ^b
	4.674,97 (5 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslsg.)	4.357,70 [1,77; 263,72; 51,78] ^b
Infliximab (Remicade®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®) ^d	Infliximab: siehe Monotherapie	
	MTX: 7,5 mg: 33,42 (30 Stk) (MTX HEXAL®) 10 mg: 41,29 (30 Stk) (MTX HEXAL®) 15 mg: 57,45 (30 Stk, N3) (MTX HEXAL®)	MTX: 7,5 mg: 30,04 [1,77; 1,61] ^c 10 mg: 37,32 [1,77; 2,20] ^c 15 mg: 52,00 [1,77; 3,68] ^c
Golimumab (Simponi®) als Monotherapie	1.953,75 (50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Injektor)	1.843,67 [1,77; 108,31] ^a
	5.308,97 (3 x 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Injektor)	5.007,28 [1,77; 299,92] ^a
	2.276,15 (1 x 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Injektor)	2.147,66 [1,77; 126,72] ^a
	6.201,76 (3 x 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Injektor)	5.849,08 [1,77; 350,91] ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Golimumab (Simponi®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®) ^d	Golimumab: siehe Monotherapie	
	MTX: 7,5 mg: 33,42 (30 Stk) (MTX HEXAL®) 10 mg: 41,29 (30 Stk) (MTX HEXAL®) 15 mg: 57,45 (30 Stk, N3) (MTX HEXAL®)	MTX: 7,5 mg: 30,04 [1,77; 1,61] ^c 10 mg: 37,32 [1,77; 2,20] ^c 15 mg: 52,00 [1,77; 3,68] ^c
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) und Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) und Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V und Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V c: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) und Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel i.H. von 10 % nach § 130a Abs. 3b SGB V. Für 90 % der Packungen der MTX-Tabletten fällt kein Abschlag nach § 130a Abs. 3b an, da dieser abgelöst wurde. d: Für MTX-Tabletten werden beispielhaft Produkte angegeben. Da für MTX-Tabletten jeweils die Festbeträge angegeben sind, besteht kein Unterschied zu anderen Produkten.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde der Lauer-Taxe online (Stand 09.12.2015) entnommen (11).

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € sowie den Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (11).

Secukinumab (Cosentyx®)

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für eine Packung mit 2 Fertigspritzen oder -pens und für die Bündelpackung mit 3 x 2 Fertigspritzen oder -pens à 150 mg Secukinumab die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 2 Fertigspritzen oder -pens

1.989,03 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 110,32 € (Herstellerabschlag) = 1.876,94 €

Preis pro Spritze: 1.876,94 €/2 = 938,47 €

Bündelpackung mit 3 x 2 Fertigspritzen oder -pens

5.682,88 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 321,28 € (Herstellerabschlag) = 5.359,83 €

Preis pro Spritze: 5.359,83 €/6 = 893,31 €

Damit ist die Bündelpackung mit 3 x 2 Fertigspritzen die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt.

Etanercept (Enbrel®)

Da es im Ermessen des Arztes liegt, zweimal wöchentliche Injektionen à 25 mg oder einmal wöchentliche Injektionen à 50 mg zu verabreichen werden an dieser Stelle beide Varianten berechnet.

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für eine Packung mit 4, 8 bzw. 24 Fertigspritzen oder Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 25 mg die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 4 Fertigspritzen oder Durchstechflaschen

900,48 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 49,25 € (Herstellerabschlag) = 849,46 €

Preis pro Spritze: 849,46 €/4 = 212,37 €

Packung mit 8 Fertigspritzen oder Durchstechflaschen

1.782,00 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 98,50 € (Herstellerabschlag) = 1.681,73 €

Preis pro Spritze: 1.681,73 €/8 = 210,22 €

Packung mit 24 Fertigspritzen oder Durchstechflaschen

5.231,36 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 295,49 € (Herstellerabschlag) = 4.934,10 €

Preis pro Spritze: 4.934,10 €/24 = 205,59 €

Damit ist die Packung mit 24 Fertigspritzen bzw. Durchstechflaschen à 25 mg die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt.

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für eine Packung mit 4 bzw. 12 Fertigspritzen à 50 mg die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 4 Fertigspritzen

1.782,00 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 98,50 € (Herstellerabschlag) = 1.681,73 €

Preis pro Spritze: 1.681,73 €/4 = 420,43 €

Packung mit 12 Fertigspritzen

5.231,36 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 295,49 € (Herstellerabschlag) = 4.934,10 €

Preis pro Spritze: 4.934,10 €/12 = 411,18 €

Die Packung mit 12 Fertigspritzen à 50 mg Etanercept ist auf die Dosis gerechnet kostengleich mit der Gabe von 2 x 25 mg Etanercept aus der Packung mit 24 Fertigspritzen.

Adalimumab (Humira®)

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für 2 bzw. 6 Fertigspritzen oder -pens à 40 mg Adalimumab die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 2 Fertigspritzen

1.878,68 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 104,02 € (Herstellerabschlag) = 1.772,89 €

Preis pro Spritze: 1.772,89 € / 2 = 886,45 €

Packung mit 6 Fertigspritzen

5.231,36 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 295,49 € (Herstellerabschlag) = 4.934,10 €

Preis pro Spritze: 4.934,10 € / 6 = 822,35 €

Damit ist die Packung mit 6 Fertigspritzen die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt.

Infliximab (Remicade®)

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die verschiedenen Packungsgrößen mit 2, 3, 4 oder 5 Durchstechflaschen à 100 mg Pulver Infliximab zur Herstellung einer Infusionslösung die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 2 Durchstechflaschen

1.904,37 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 105,49 € (Herstellerabschlag) - 20,71 € (Preis-moratoriumsrabatt) = 1.776,40 €

Preis pro Durchstechflasche: 1.776,40 € / 2 = 888,20 €

Packung mit 3 Durchstechflaschen

2.827,92 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 158,23 € (Herstellerabschlag) - 31,07 € (Preis-moratoriumsrabatt) = 2.636,85 €

Preis pro Durchstechflasche: 2.636,85 € / 3 = 878,95 €

Packung mit 4 Durchstechflaschen

3.751,43 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 210,97 € (Herstellerabschlag) - 41,42 € (Preis-moratoriumsrabatt) = 3.497,27 €

Preis pro Durchstechflasche: 3.497,27 € / 4 = 874,32 €

Packung mit 5 Durchstechflaschen

4.674,97 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 263,72 € (Herstellerabschlag) - 51,78 € (Preis-moratoriumsrabatt) = 4.357,70 €

Preis pro Durchstechflasche: 4.357,70 € / 5 = 871,54 €

Da das Durchschnittsgewicht eines erwachsenen PsA-Patienten bei 84,67 kg liegt (Abschnitt 3.2.3), wird pro Behandlung pro Patient im Durchschnitt eine Packung mit 5 Durchstechflaschen (5 mg/kg Körpergewicht) benötigt. Somit ist die Packung mit 5 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt.

Golimumab (Simponi®)

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Packungen mit 1 oder 3 Fertigspritzen oder Injektoren à 50 mg Golimumab folgende Kosten für die GKV:

Packung mit 1 Fertigspritze oder Injektor

1.953,75 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 180,31 € (Herstellerabschlag) = 1.843,67 €

Preis pro Fertigspritze oder Injektor: 1.843,67 €

Packung mit 3 x 1 Fertigspritzen oder Injektoren

5.308,97 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 299,92 € (Herstellerabschlag) = 5.007,28 €

Preis pro Fertigspritze oder Injektor: 5.007,28 €/3 = 1.669,09 €

Damit ist die Packung mit 3 Fertigspritzen oder Injektoren à 50 mg die wirtschaftlichste Packungsgröße.

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Packungen mit 1 oder 3 Fertigspritzen oder Injektoren à 100 mg Golimumab folgende Kosten für die GKV:

Packung mit 1 Fertigspritze oder Injektor

2.276,15 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 126,72 € (Herstellerabschlag) = 2.147,66 €

Preis pro Fertigspritze oder Injektor: 2.147,66 €

Packung mit 3 x 1 Fertigspritzen oder Injektoren

6.201,76 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 350,91 € (Herstellerabschlag) = 5.849,08 €

Preis pro Fertigspritze oder Injektor: 5.849,08 €/3 = 1.949,69 €

Damit ist die Packung mit 3 Fertigspritzen oder Injektoren à 100 mg die wirtschaftlichste Packungsgröße.

MTX (MTX HEXAL®) in der Kombinationstherapie mit Secukinumab, Infliximab und Golimumab

Tabelle 3-31: Kosten der jeweils günstigsten Packungen von MTX-Tabletten pro Stärke und Packungsgröße

Wirkstärke	Packungsgröße ^a	Anbieter	Preis pro Tablette ^b
7,5 mg	N1 = 10 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL®)	15,41 €/10 = 1,54 €
	N3 = 30 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL®)	30,04 €/30 = 1,00 €
10 mg	N1 = 10 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL®)	17,73 €/10 = 1,77 €
	N3 = 30 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL®)	37,32 €/30 = 1,24 €
15 mg	N1 = 10 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL®)	22,40 €/10 = 2,24 €
	N3 = 30 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL®)	52,00 €/30 = 1,73 €

a: Packungen mit der Normgröße 2 (N2) sind im Handel nicht verfügbar.
b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) und Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel i.H. von 10 % nach § 130a Abs. 3b SGB V. Für 90 % der Packungen der MTX-Tabletten fällt kein Abschlag nach § 130a Abs. 3b an, da dieser abgelöst wurde.

Gemäß der Angaben in der Lauer-Taxe sind die Packungsgrößen mit jeweils 30 Tabletten (N3) die wirtschaftlichsten Packungsgrößen (Tabelle 3-31). Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 30 Tabletten à 7,5 mg

33,42 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 1,61 € (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) = 30,04 €

Preis pro Tablette à 7,5 mg: 30,04 €/30 = 1,00 €

Packung mit 30 Tabletten à 10 mg

41,29 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 2,20 € (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) = 37,32 €

Preis pro Tablette à 10 mg: 37,32 €/30 = 1,24 €

Packung mit 30 Tabletten à 15 mg

57,45 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 3,68 € (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) = 52,00 €

Preis pro Tablette à 15 mg: 52,00 €/30 = 1,73 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx [®])	Zielpopulation ^b	Bei Patienten mit einer latenten Tuberkulose ist vor Therapiebeginn ein Test auf Tuberkulose, inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, in Betracht zu ziehen	(1x vor Therapie)	(Eventualposition)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Etanercept (Enbrel®)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen (vor, während und nach der Behandlung)	(1x vor Therapie) 1x pro Quartal (1x nach der Therapie)	(1) 4 (1)
Etanercept (Enbrel®)	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	(1x vor Therapie)	(1)
Etanercept (Enbrel®)	Zielpopulation	Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	(1x vor Therapie)	(1)
Etanercept (Enbrel®)	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1x pro Jahr	Eventualposition
Adalimumab (Humira®)	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	(1x vor Therapie)	(1)
Adalimumab (Humira®)	Zielpopulation	Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	(1x vor Therapie)	(1)
Adalimumab (Humira®)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	(1x vor Therapie) 1x monatlich (1x nach der Therapie)	(1) 12 (1)
Adalimumab (Humira®)	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchungen (vor und während der Behandlung)	(1x vor Therapie) 1x pro Jahr	(1) 1
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	1x pro Behandlung	6,6
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Infusionskosten (Herstellung parenteraler Lsg. mit MAK)	1x pro Behandlung	6,6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung) inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	(1x vor Therapie)	(1)
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	(1x vor Therapie) vor jeder Infusion (1x nach der Therapie)	(1) 6,6 (1)
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	(1x vor Therapie)	(1)
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1x pro Jahr	1
Golimumab (Simponi®)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	(1x vor der Therapie) 1x monatlich (1x nach der Therapie)	(1) 12 (1)
Golimumab (Simponi®)	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	(1x vor Therapie)	(1)
Golimumab (Simponi®)	Zielpopulation	Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	(1x vor Therapie)	(1)
Golimumab (Simponi®)	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1x pro Jahr	1
Bei Kombinationstherapie mit MTX				
MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung	monatlich	12
MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	Messung des MTX-Blutspiegels	monatlich	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	(1x vor der Therapie) in den ersten 2 Wochen: wöchentlich dann 2-wöchentlich für den ersten Monat, danach monatlich	(1) (14 bzw. ^c) 12
MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	(1x vor der Therapie) in den ersten 2 Wochen: wöchentlich, dann 2-wöchentlich für den ersten Monat, danach monatlich	(1) (14 bzw. ^c) 12
MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	Messung von Serumalbumin	(1x vor der Therapie)	(1)
MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	(1x vor der Therapie)	(1)
MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	Kontrolle der Nierenfunktion (z. B. Serum-Kreatinin)	in den ersten 2 Wochen: wöchentlich, dann 2-wöchentlich für den ersten Monat, danach monatlich	(14 bzw. ^c) 12
MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	virale Hepatitis-Serologie (A, B, C)	(1x vor der Therapie)	(1)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	ggf. Tuberkulose-Ausschluss ggf. Thorax-Röntgen	(1x vor der Therapie)	(Eventualposition)
MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen und Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, ggf. Lungenfunktionsprüfung	in den ersten 2 Wochen: wöchentlich dann 2-wöchentlich für den ersten Monat, danach monatlich	(14 bzw. ^c) 12 (die Lungenfunktionsprüfung wird als Eventualposition betrachtet)
MTX Tabletten (MTX HEXAL®)	Zielpopulation	ggf. Leberbiopsie	1x nach 2-4 Monaten	1 (Eventualposition)
a: Behandlungen vor Therapiebeginn und nach Therapieende werden nur aufgelistet, aber nicht in den späteren Berechnungen berücksichtigt und stehen daher in Klammern. b: Für Secukinumab setzt sich die Zielpopulation aus den Subpopulationen A und B zusammen, die jeweils mit 300 mg behandelt werden und aus Subpopulation C, die mit 150 mg behandelt wird. Aus den unterschiedlichen Dosierungen ergeben sich jedoch keine Unterschiede in den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient und Jahr. c: Angaben für das erste Behandlungsjahr mit MTX und die Folgejahre. Behandlungen vor Beginn der Biologika-Therapie werden in Klammern gelistet, jedoch nicht in den späteren Berechnungen berücksichtigt, da die MTX-Behandlung zu Beginn der Biologika-Therapie bereits läuft und die Kosten bereits abgerechnet wurden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-32 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Cosentyx® und den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen. Da die einzelnen Fachinformationen teilweise Unterschiede in den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zeigen, wurde eine detaillierte Auflistung der unterschiedlichen Leistungen erstellt.

Secukinumab (Cosentyx®)

Bei einer Therapie mit Cosentyx® ist laut Fachinformation bei Patienten mit latenter Tuberkulose vor Beginn einer Behandlung eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen. Diese Behandlung wird jedoch nur als Eventualposition aufgelistet und nicht in der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt. Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angegeben (1). Für Patienten in der Zielpopulation bzw. in den drei Subpopulationen fallen somit keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Etanercept (Enbrel®)

Bei einer Therapie mit Enbrel® sollten Patienten vor, während und nach einer Behandlung auf Infektionen hin untersucht werden. Somit fallen während der Erhaltungstherapie vier Untersuchungen pro Jahr an.

Auch müssen alle Patienten laut Fachinformation vor Behandlungsbeginn sowohl auf eine aktive als auch inaktive („latente“) Tuberkulose hin untersucht werden. Dies schließt eine gründliche Anamnese bezüglich Tuberkulosevorerkrankungen und möglichen Tuberkulosekontakten ein. Entsprechende Voruntersuchungen wie Tuberkulin-Hauttests und Röntgen-Thorax-Aufnahmen sollen durchgeführt werden.

Des Weiteren müssen Patienten vor Einleitung der Therapie auf eine Hepatitis-B Infektion hin getestet werden und es wird empfohlen, dass sie sich regelmäßigen Hautkrebsuntersuchungen (einmal pro Jahr) unterziehen. Die Hautkrebsuntersuchungen werden daher nur als Eventualposition aufgelistet und nicht in der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt (3).

Adalimumab (Humira®)

Bei einer Therapie mit Humira® müssen Patienten laut Fachinformation im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während (einmal monatlich) und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Somit fallen während der Erhaltungstherapie zwölf Untersuchungen pro Jahr an.

Zudem müssen Patienten vor Beginn der Behandlung sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Geeignete Screening-Tests wie ein Tuberkulin-Hauttest und eine Röntgen-Thoraxaufnahme sollten dafür bei allen Patienten durchgeführt werden.

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn der Therapie mit Humira® auf eine HBV-Infektion untersucht werden und sollten vor und während der Behandlung (einmal pro Jahr) auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren untersucht werden (4).

Infliximab (Remicade®)

Laut Fachinformation ist Remicade® intravenös über einen Zeitraum von zwei Stunden zu verabreichen. Die Herstellung einer parenteralen Infliximab-Lösung erfolgt vor jeder Behandlung durch die Apotheke und wird über die sogenannte Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) abgerechnet (12, 13). Alle Patienten, denen Remicade® verabreicht wurde, sind nach der Infusion mindestens ein bis zwei Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten. Dafür fallen pro Behandlung Infusionskosten für ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge an. Die anfallenden Kosten zur Herstellung und Verabreichung einer Infusion fallen während der Erhaltungstherapie 6,6 mal pro Jahr an.

Bevor mit der Behandlung begonnen wird, müssen alle Patienten hinsichtlich einer aktiven oder inaktiven („latent“) Tuberkulose untersucht werden. Dazu müssen geeignete Untersuchungen, d. h. ein Tuberkulinhauttest und eine Thorax-Röntgenaufnahme durchgeführt werden.

Zudem sind die Patienten vor Behandlungsbeginn auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Remicade® eingeleitet wird.

Untersuchungen auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, sollen vor, während (vor jeder Infusion) und nach der Behandlung durchgeführt werden. Somit wird während der Erhaltungstherapie 6,6 mal pro Jahr auf Infektionen untersucht.

Es wird zu regelmäßigen Hautuntersuchungen (einmal pro Jahr) geraten, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für Hautkrebs (5).

Golimumab (Simponi®)

Bei der Behandlung mit Simponi® müssen Patienten laut Fachinformation im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während (einmal monatlich) und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Somit fallen während der Erhaltungstherapie zwölf Untersuchungen pro Jahr an.

Vor Beginn der Behandlung müssen Patienten insbesondere auf aktive und inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Geeignete Screening-Tests wie ein Tuberkulin-Hauttest und eine Röntgen-Thoraxaufnahme sollten dafür bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden.

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn der Therapie mit Simponi® auf eine HBV-Infektion untersucht werden und sollten vor und während der Behandlung (einmal pro Jahr) auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren untersucht werden (6).

MTX in der Kombinationstherapie mit Secukinumab, Infliximab oder Golimumab

Bei der Therapie mit MTX entstehende Zusatzkosten zu Behandlungsbeginn und in den ersten Monaten werden der Vollständigkeit halber aufgelistet, fließen jedoch nicht in die weiteren Berechnungen mit ein. Grund hierfür ist, die Annahme, dass die Behandlung mit MTX zum Zeitpunkt der Initiation der Biologika-Therapie bereits läuft und die entsprechenden Behandlungen bereits abgerechnet sind.

Bei einer Therapie mit MTX HEXAL® Tabletten sollen laut Fachinformation eine monatliche Messung des MTX-Blutspiegels und eine monatliche Beobachtung der Hydratation und Urinalkalisation erfolgen. Zudem sollen ein Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten), eine Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und eine Messung der Nierenfunktion durchgeführt werden. Somit fallen während der Erhaltungstherapie jeweils zwölf Untersuchungen pro Jahr an (7).

Des Weiteren erfolgt eine Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen und eine Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen. Diese Behandlungen erfolgen einmal vor der Therapie, in Therapiewoche eins, zwei und vier und danach monatlich. Somit fallen während der Erhaltungstherapie zwölf Untersuchungen pro Jahr an.

Weiterhin sollen einmal vor der Therapie eine Messung des Serumalbumins und eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (7).

Falls erforderlich soll vor der Therapie ein Tuberkulose-Ausschluss und während der Therapie eine Lungenfunktionsprüfung sowie eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Diese Behandlungen werden jedoch nur als Eventualposition in den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgelistet und nicht in der Kostenberechnung berücksichtigt (7).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-32 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten: Mikroskopische Differenzierung und Beurteilung aller korpuskulären Bestandteile (EBM: 32051)	0,40
Kontrolle der Nierenfunktion: Serumkreatinin (Kreatinin, enzymatisch - EBM: 32067) Serum Harnstoff (EBM: 32065) Orientierende Untersuchung auf Eiweiß, Glucose, Erythrozyten, Leukozyten und Nitrit im Urin (EBM 32880)	0,40 0,25 0,50 Summe: 1,15
Kontrolle der Nierenfunktionsleistung ^a : Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, ggf. inkl. Kreatinin-Clearance (EBM: 32197)	10,00
Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung/Urinkontrolle: Orientierende Untersuchung (EBM: 32030)	0,50
Bestimmung von Bilirubin und leberbezogenen Enzymen: Bilirubin (Bilirubin gesamt – EBM: 32058) SGOT (EBM: 32069) SGPT (EBM: 32070) AP (EBM: 32068)	0,25 0,25 0,25 0,25 Summe: 1,00
Überwachung des Blutspiegels von MTX: Quantitative Bestimmung eines Arzneimittels in einem Körpermateriell mittels trägergebundener Reagenzien und apparativer Messung (EBM: 32055)	2,05
Messung von Serumalbumin (EBM: 32435) ^a	3,40
Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen und Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen: Konsiliarpauschale 6. bis 59. Lebensjahre ^b (EBM: 24211)	4,52 (44 Punkte)
Test auf latente und aktive Tuberkulose, inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme ^c : Quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN- γ Freisetzung nach ex- vivo Stimulation mit Antigenen (EBM: 32670) Tuberkulintestung (EBM: 02200) Übersichtsaufnahme der Brustorgane, zwei Ebenen (EBM: 34241) Konsiliarpauschale 6. bis 59. Lebensjahr ^b (EBM: 24211)	58,00 0,92 (9 Punkte) 15,61 (152 Punkte) 4,52 (44 Punkte) Summe gesamt: 79,05
Test auf HBV-Infektion ^c : HBs-Antikörper (EBM: 32617)	5,50

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Untersuchung auf Infektionen: HIV-1 oder HIV-1/2 Antikörper – Immunassay (nur 1x vor Therapie) (EBM: 32575) Differenzial-Blutbild (EBM: 32051) GOT (EBM: 32069) GPT (EBM: 32070) Gamma-GT (EBM: 32071)	4,10 0,40 0,25 0,25 0,25 <u>für Etanercept:</u> (Summe vor der Therapie: 5,25, Summe während der Therapie: 1,15, Summe nach der Therapie: 1,15)
einschließlich Tuberkulostest: Tuberkulintestung (EBM: 02200) ^d	0,92 (9 Punkte) <u>für Adalimumab, Infliximab und Golimumab:</u> (Summe vor der Therapie: 6,17, Summe während der Therapie: 2,07, Summe nach der Therapie: 2,07)
Virus-Hepatitis-Serologie (Hepatitis A, B, C) ^a : HAV-Antikörper (EBM: 32612) HBs-Antikörper (EBM: 32617) HCV-Antikörper (EBM: 32618)	5,80 5,50 9,80 Summe: 21,10
Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen: Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM: 01745)	21,98 (214 Punkte)
Infusionskosten: Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge – Infusionen ^e (EBM: 01510) Herstellung parenteraler Lsgn. mit MAK ^f	51,56 (502 Punkte) 71,00
a: Nur vor Therapiebeginn bei MTX-Behandlung fällig (7). b: Das Durchschnittsalter von PsA-Patienten liegt bei 57,4 Jahren, sodass die Spanne 6. bis 59. Lebensjahr gewählt wurde (14). c: Nur vor Therapiebeginn bei Etanercept (Enbrel®), Adalimumab (Humira®), Infliximab (Remicade®) und Golimumab (Simponi®) fällig (3-6). d: Bei Adalimumab (Humira®), Infliximab (Remicade®) und Golimumab (Simponi®) soll laut Fachinformation zusätzlich auf Tuberkulose getestet werden (4-6). e: Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse zeigen, dass im gleichen Quartal der Verordnung von Infliximab bei 83,3-91,5 % aller Patienten mindestens eine ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge abgerechnet wurde (14). Laut Fachinformationen sind alle Patienten, denen Infliximab (Remicade®) verabreicht wurde nach der Infusion mindestens 1-2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten. f: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Anlage 3 Teil 2 Nr.6 (12, 13). Lsgn = Lösungen MAK = monoklonale Antikörper	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-33 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet entnommen (1, 3-7). Die Kostenangaben ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (Fassung vom 4. Quartal 2015) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 10,27 Cent je Punkt für das Jahr 2015 (15).

Geben Sie in Tabelle 3-34 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-32 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-33 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-19 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Die Kosten zu Therapiebeginn werden in den nachfolgenden Berechnungen nicht berücksichtigt, da es sich um eine chronische Erkrankung handelt. Das Gleiche gilt für die Kosten, die für Untersuchungen nach Therapieende anfallen, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann. Des Weiteren werden die Kosten für eventuell durchzuführende Untersuchungen (Eventualposition) mit angegeben, in den folgenden Berechnungen aber ebenfalls nicht mit berücksichtigt. Bei den Kombinationstherapien mit MTX, werden die zusätzlich anfallenden GKV-Kosten vor Beginn der Biologika-Therapie nicht in den Berechnungen berücksichtigt, da die MTX-Behandlung zu Beginn der Biologika-Therapie bereits läuft und die Kosten bereits abgerechnet wurden.

Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr – Subpopulation A

Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die Subpopulation A insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx®) (300 mg)	Subpopulation A	Bei Patienten mit einer latenten Tuberkulose ist vor Therapiebeginn ein Test auf Tuberkulose, inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, in Betracht zu ziehen	Eventualposition	Eventualposition
Secukinumab (Cosentyx®) (300 mg) als Kombinations- therapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®) ^c	Secukinumab: Subpopulation A	Summe Secukinumab: (siehe alle Positionen oben)	Summe Secukinumab: keine Zusatzkosten	Summe Secukinumab: keine Zusatzkosten
	MTX: Subpopulation A	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	4,80	28.704,00
		Messung des MTX-Blutspiegels	24,60	147.108,00
		Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung	6,00	35.880,00
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	12,00	71.760,00
		Kontrolle der Nierenfunktion (z. B. Serum-Kreatinin)	13,80	82.524,00
		ggf. Tuberkulose-Ausschluss ggf. Thorax-Röntgen	Eventualposition	Eventualposition

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
		Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen und Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungen-funktionsstörungen, (ggf. Lungen-funktions-prüfung)	54,24	324.355,20
		ggf. Leberbiopsie	Eventualposition	Eventualposition
	Summe MTX:		115,44	690.331,20
Summe Secukinumab (Cosentyx [®]) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL [®])			115,44	690.331,20
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Etanercept (Enbrel [®])	Subpopulation A	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	4,60	27.508,00
Summe Etanercept (Enbrel [®])			4,60	27.508,00
Adalimumab (Humira [®])	Subpopulation A	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	24,84	148.543,20
		Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	21,98	131.440,40
Summe für Adalimumab (Humira [®])			46,82	279.983,60
Infliximab (Remicade [®]) als Monotherapie	Subpopulation A	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	13,66	81.686,80
		Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	21,98	131.440,40
		Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	340,30	2.034.994,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
		Infusionskosten (Herstellung parenteraler Lsgn. mit MAK)	468,60	2.802.228,00
Summe für Infliximab (Remicade®) als Monotherapie:			844,54	5.050.349,20
Infliximab (Remicade®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®) ^c	Infliximab: Subpopulation A	Summe Infliximab: (siehe alle Positionen oben)	Summe Infliximab: 844,54	Summe Infliximab: 5.050.349,20
	MTX: Subpopulation A	Summe MTX: (siehe Herleitung bei Secukinumab):	Summe MTX: 115,44	Summe MTX: 690.331,20
Summe für Infliximab (Remicade®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)			959,98	5.740.680,40
Golimumab (Simponi®) als Monotherapie	Subpopulation A	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	24,84	148.543,20
		Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	21,98	131.440,40
Summe für Golimumab (Simponi®) als Monotherapie			46,82	279.983,60
Golimumab (Simponi®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®) ^c	Golimumab: Subpopulation A	Summe Golimumab: (siehe alle Positionen oben)	Summe Golimumab: 46,82	Summe Golimumab: 279.983,60
	MTX: Subpopulation A	Summe MTX: (siehe Herleitung bei Secukinumab):	Summe MTX: 115,44	Summe MTX: 690.331,20
Summe für Golimumab (Simponi®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)			162,26	970.314,80

a: Die Kosten für die Untersuchungen vor Therapiebeginn wurden in den Berechnungen nicht berücksichtigt, da es sich bei der PsA um eine chronische Erkrankung handelt. Das Gleiche gilt für die Kosten, die für Untersuchungen nach Therapieende anfallen, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann. Eventualpositionen wurden ebenfalls nicht berechnet.

b: Anzahl der GKV-Patienten in der Subpopulation A zur Berechnung der Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt = 5.980 (Tabelle 3-12)

c: Die Behandlung mit MTX geht der mit Biologika in der Regel voraus, Zusatzkosten zum Behandlungsbeginn mit MTX fallen nicht mit dem Therapiebeginn mit Biologika zusammen. Für die GKV anfallende Zusatzkosten im ersten Behandlungsjahr mit MTX werden hier nicht dargestellt, da sie nicht in die Rechnung mit einfließen.

Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr – Subpopulation B

Tabelle 3-35: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die Subpopulation B insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx®) (300 mg)	Subpopulation B	Bei Patienten mit einer latenten Tuberkulose ist vor Therapiebeginn ein Test auf Tuberkulose, inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, in Betracht zu ziehen	Eventualposition	Eventualposition
Secukinumab (Cosentyx®) (300 mg) als Kombinations- therapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®) ^c	Secukinumab: Subpopulation B	Summe Secukinumab: (siehe alle Positionen oben)	Summe Secukinumab: keine Zusatzkosten	Summe Secukinumab: keine Zusatzkosten
	MTX: Subpopulation B	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	4,80	4.708,80
		Messung des MTX-Blutspiegels	24,60	24.132,60
		Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung	6,00	5.886,00
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	12,00	11.772,00
		Kontrolle der Nierenfunktion (z. B. Serum-Kreatinin)	13,80	13.537,80
		ggf. Tuberkulose-Ausschluss ggf. Thorax-Röntgen	Eventualposition	Eventualposition

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
		Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen und Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, (ggf. Lungenfunktionsprüfung)	54,24	53.209,44
		ggf. Leberbiopsie	Eventualposition	Eventualposition
	Summe MTX:		115,44	113.246,64
Summe Secukinumab (Cosentyx [®]) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL [®])			115,44	113.246,64
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Etanercept (Enbrel [®])	Subpopulation B	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	4,60	4.512,60
Summe Etanercept (Enbrel [®])			4,60	4.512,60
Adalimumab (Humira [®])	Subpopulation B	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	24,84	24.368,04
		Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	21,98	21.562,38
Summe für Adalimumab (Humira [®])			46,82	45.930,42
Infliximab (Remicade [®]) als Monotherapie	Subpopulation B	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	13,66	13.400,46
		Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	21,98	21.562,38
		Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	340,30	333.834,30
		Infusionskosten (Herstellung parenteraler Lsgn. mit MAK)	468,60	459.696,60

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
Summe für Infliximab (Remicade®) als Monotherapie:			844,54	828.493,74
Infliximab (Remicade®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®) ^c	Infliximab: Subpopulation B	Summe Infliximab: (siehe alle Positionen oben)	Summe Infliximab: 844,54	Summe Infliximab: 828.493,74
	MTX: Subpopulation B	Summe MTX: (siehe Herleitung bei Secukinumab):	Summe MTX: 115,44	Summe MTX: 113.246,64
Summe für Infliximab (Remicade®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)			959,98	941.740,38
Golimumab (Simponi®) als Monotherapie	Subpopulation B	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	24,84	24.368,04
		Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	21,98	21.562,38
Summe für Golimumab (Simponi®) als Monotherapie			46,82	45.930,42
Golimumab (Simponi®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®) ^c	Golimumab: Subpopulation B	Summe Golimumab: (siehe alle Positionen oben)	Summe Golimumab: 46,82	Summe Golimumab: 45.930,42
	MTX: Subpopulation B	Summe MTX: (siehe Herleitung bei Secukinumab):	Summe MTX: 115,44	Summe MTX: 113.246,64
Summe für Golimumab (Simponi®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)			162,26	159.177,06
a.: Die Kosten für die Untersuchungen vor Therapiebeginn wurden in den Berechnungen nicht berücksichtigt, da es sich bei PsA um eine chronische Erkrankung handelt. Das Gleiche gilt für die Kosten, die für Untersuchungen nach Therapieende anfallen, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann. Eventualpositionen wurden ebenfalls nicht berechnet.				
b: Anzahl der GKV-Patienten in der Subpopulation B zur Berechnung der Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt = 981 (Tabelle 3-12)				
c: Die Behandlung mit MTX geht der mit Biologika in der Regel voraus, Zusatzkosten zum Behandlungsbeginn mit MTX fallen nicht mit dem Therapiebeginn mit Biologika zusammen. Für die GKV anfallende Zusatzkosten im ersten Behandlungsjahr mit MTX werden hier nicht dargestellt, da sie nicht in die Rechnung mit einfließen.				

Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr – Subpopulation C

Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die Subpopulation C insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx®) (150 mg)	Subpopulation C	Bei Patienten mit einer latenten Tuberkulose ist vor Therapiebeginn ein Test auf Tuberkulose, inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, in Betracht zu ziehen	Eventualposition	Eventualposition
Secukinumab (Cosentyx®) (150 mg) als Kombinations- therapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®) ^c	Secukinumab: Subpopulation C	Summe Secukinumab: (siehe alle Positionen oben)	Summe Secukinumab: keine Zusatzkosten	Summe Secukinumab: keine Zusatzkosten
	MTX: Subpopulation C	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	4,80	122.577,60
		Messung des MTX-Blutspiegels	24,60	628.210,20
		Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung	6,00	153.222,00
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	12,00	306.444,00
		Kontrolle der Nierenfunktion (z. B. Serum-Kreatinin)	13,80	352.410,60
		ggf. Tuberkulose-Ausschluss ggf. Thorax-Röntgen	Eventualposition	Eventualposition

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
		Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen und Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungen-funktionsstörungen, (ggf. Lungen-funktions-prüfung)	54,24	1.385.126,88
		ggf. Leberbiopsie	Eventualposition	Eventualposition
	Summe MTX:		115,44	2.947.991,28
Summe Secukinumab (Cosentyx [®]) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL [®])			115,44	2.947.991,28
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Etanercept (Enbrel [®])	Subpopulation C	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	4,60	117.470,20
Summe Etanercept (Enbrel [®])			4,60	117.470,20
Adalimumab (Humira [®])	Subpopulation C	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	24,84	634.339,08
		Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	21,98	561.303,26
Summe für Adalimumab (Humira [®])			46,82	1.195.642,34
Infliximab (Remicade [®]) als Monotherapie	Subpopulation C	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	13,66	348.835,42
		Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	21,98	561.303,26
		Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	340,30	8.690.241,10
		Infusionskosten (Herstellung parenteraler Lsgn. mit MAK)	468,60	11.966.638,20

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
Summe für Infliximab (Remicade®) als Monotherapie:			844,54	21.567.017,98
Infliximab (Remicade®) als Kombinations-therapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®) ^c	Infliximab: Subpopulation C	Summe Infliximab: (siehe alle Positionen oben)	Summe Infliximab: 844,54	Summe Infliximab: 21.567.017,98
	MTX: Subpopulation C	Summe MTX: (siehe Herleitung bei Secukinumab):	Summe MTX: 115,44	Summe MTX: 2.947.991,28
Summe für Infliximab (Remicade®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)			959,98	24.515.009,26
Golimumab (Simponi®) als Monotherapie	Subpopulation C	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	24,84	634.339,08
		Regelmäßige Hautkrebsunter-suchungen	21,98	561.303,26
Summe für Golimumab (Simponi®) als Monotherapie			46,82	1.195.642,34
Golimumab (Simponi®) als Kombinations-therapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®) ^c	Golimumab: Subpopulation C	Summe Golimumab: (siehe alle Positionen oben)	Summe Golimumab: 46,82	Summe Golimumab: 1.195.642,34
	MTX: Subpopulation C	Summe MTX: (siehe Herleitung bei Secukinumab):	Summe MTX: 115,44	Summe MTX: 2.947.991,28
Summe für Golimumab (Simponi®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)			162,26	4.143.633,62
a.: Die Kosten für die Untersuchungen vor Therapiebeginn wurden in den Berechnungen nicht berücksichtigt, da es sich bei der PsA um eine chronische Erkrankung handelt. Das Gleiche gilt für die Kosten, die für Untersuchungen nach Therapieende anfallen, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann. Eventualpositionen wurden ebenfalls nicht berechnet.				
b: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zur Berechnung der Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt = 25.537 (Tabelle 3-12)				
c: Die Behandlung mit MTX geht der mit Biologika in der Regel voraus, Zusatzkosten zum Behandlungsbeginn mit MTX fallen nicht mit dem Therapiebeginn mit Biologika zusammen. Für die GKV anfallende Zusatzkosten im ersten Behandlungsjahr mit MTX werden hier nicht dargestellt, da sie nicht in die Rechnung mit einfließen.				

Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr - Zielpopulation

Tabelle 3-37: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die Zielpopulation insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab^c (Cosentyx[®]) (300 mg bzw. 150 mg)	Zielpopulation	Bei Patienten mit einer latenten Tuberkulose ist vor Therapiebeginn ein Test auf Tuberkulose, inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, in Betracht zu ziehen	Eventualposition	Eventualposition
Secukinumab^c (Cosentyx[®]) (300 mg bzw. 150 mg) als Kombinations- therapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL[®])^d	Secukinumab: Zielpopulation	Summe Secukinumab: (siehe alle Positionen oben)	Summe Secukinumab: keine Zusatzkosten	Summe Secukinumab: keine Zusatzkosten
	MTX: Zielpopulation	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	4,80	155.990,40
		Messung des MTX-Blutspiegels	24,60	799.450,80
		Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung	6,00	194.988,00
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	12,00	389.976,00
		Kontrolle der Nierenfunktion (z. B. Serum-Kreatinin)	13,80	448.472,40
		ggf. Tuberkulose-Ausschluss ggf. Thorax-Röntgen	Eventualposition	Eventualposition

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
		Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen und Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungen-funktionsstörungen, (ggf. Lungen-funktions-prüfung)	54,24	1.762.691,52
		ggf. Leberbiopsie	Eventualposition	Eventualposition
	Summe MTX:		115,44	3.751.569,12
Summe Secukinumab (Cosentyx [®]) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL [®])			115,44	3.751.569,12
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Etanercept (Enbrel [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	4,60	149.490,80
Summe Etanercept (Enbrel [®])			4,60	149.490,80
Adalimumab (Humira [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	24,84	807.250,32
		Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	21,98	714.306,04
Summe für Adalimumab (Humira [®])			46,82	1.521.556,36
Infliximab (Remicade [®]) als Monotherapie	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	13,66	443.922,68
		Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	21,98	714.306,04
		Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	340,30	11.059.069,40
		Infusionskosten (Herstellung parenteraler Lsgn. mit MAK)	468,60	15.228.562,80

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
Summe für Infliximab (Remicade®) als Monotherapie:			844,54	27.445.860,92
Infliximab (Remicade®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®) ^d	Infliximab: Zielpopulation	Summe Infliximab: (siehe alle Positionen oben)	Summe Infliximab: 844,54	Summe Infliximab: 27.445.860,92
	MTX: Zielpopulation	Summe MTX: (siehe Herleitung bei Secukinumab):	Summe MTX: 115,44	Summe MTX: 3.751.569,12
Summe für Infliximab (Remicade®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)			959,98	31.197.430,04
Golimumab (Simponi®) als Monotherapie	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	24,84	807.250,32
		Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	21,98	714.306,04
Summe für Golimumab (Simponi®) als Monotherapie			46,82	1.521.556,36
Golimumab (Simponi®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®) ^d	Golimumab: Zielpopulation	Summe Golimumab: (siehe alle Positionen oben)	Summe Golimumab: 46,82	Summe Golimumab: 1.521.556,36
	MTX: Zielpopulation	Summe MTX: (siehe Herleitung bei Secukinumab):	Summe MTX: 115,44	Summe MTX: 3.751.569,12
Summe für Golimumab (Simponi®) als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)			162,26	5.273.125,48

a.: Die Kosten für die Untersuchungen vor Therapiebeginn wurden in den Berechnungen nicht berücksichtigt, da es sich bei der PsA um eine chronische Erkrankung handelt. Das Gleiche gilt für die Kosten, die für Untersuchungen nach Therapieende anfallen, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann. Eventualpositionen wurden ebenfalls nicht berechnet.

b: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zur Berechnung der Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt = 32.498. Die Zahl ergibt sich aus der Summe der jeweiligen Subpopulationen (A + B + C = 5.980 + 981 + 25.537) und entspricht nicht exakt der Patientenanzahl in der Zielpopulation aus Tabelle 3-12, da bei der Herleitung der Patientenzahlen der Subpopulationen mit gerundeten Nachkommastellen gerechnet wurde. Zur Berechnung der Kosten für die Zielpopulation von Secukinumab müssen die Kosten der jeweiligen Subpopulationen summiert werden, da die unterschiedlichen Dosierungen der Subpopulationen berücksichtigt werden müssen.

c: Für Secukinumab setzt sich die Zielpopulation aus den Subpopulationen A und B zusammen, die jeweils mit 300 mg behandelt werden und aus Subpopulation C, die mit 150 mg behandelt wird.

d: Die Behandlung mit MTX geht der mit Biologika in der Regel voraus, Zusatzkosten zum Therapiebeginn mit MTX fallen nicht mit dem Therapiebeginn mit Biologika zusammen. Für die GKV anfallende Zusatzkosten im ersten Behandlungsjahr mit MTX werden hier nicht dargestellt, da sie nicht in die Rechnung mit einfließen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-43 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-19) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden zunächst die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Secukinumab und die zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet berechnet.

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr

Zu bewertendes Arzneimittel

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von Secukinumab wurde zunächst der Preis pro Fertigspritze oder -pen berechnet (Preis der Packung dividiert durch die Anzahl Fertigspritzen oder -pens) und mit der benötigten Anzahl an Fertigspritzen oder -pens pro Jahr multipliziert. Die Preisangaben wurden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.

Zur Berechnung der Kosten der Kombinationstherapie wurden in einem zweiten Schritt die Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient für MTX berechnet. Hierfür wurden die Tablettenpreise für MTX pro Dosis mit der Wochenanzahl der Therapiedauer multipliziert. Die Kosten von Secukinumab und MTX wurden anschließend summiert und die Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient in Tabelle 3-38 dargestellt.

Tabelle 3-38: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Secukinumab als Mono- und Kombinationstherapie mit MTX als Tablette

Wirkstoff	Packungsinhalte (Anzahl Fertigspritzen oder -pens, Tabletten) ^a	Preis der Packung nach Abzug aller Rabatte in Euro	Preis pro Fertigspritze oder -pen, Tablette in Euro	Benötigte Anzahl Fertigspritzen oder -pens, Tabletten/ Jahr ^b	Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient in Euro
300 mg Secukinumab					
Secukinumab	2 x 150 mg	5.359,83	893,31	24	21.439,44
MTX Tabletten: 20 mg (7,5-30 mg)	30 x 10 mg (30 x 7,5 mg; 30 x 15 mg)	37,32 (30,04; 52,00)	1,24 (1,00; 1,73)	102,2 (51,1; 102,2)	126,73 (51,10; 176,81)

Wirkstoff	Packungs- inhalte (Anzahl Fertig- spritzen oder –pens, Tabletten) ^a	Preis der Packung nach Abzug aller Rabatte in Euro	Preis pro Fertig- spritze oder –pen, Tablette in Euro	Benötigte Anzahl Fertigspritzen oder –pens, Tabletten/ Jahr ^b	Arzneimittel- kosten pro Jahr und Patient in Euro
Summe		Monotherapie: 21.439,44			
		Kombinationstherapie: 21.566,17 (21.490,54; 21.616,25)			
150 mg Secukinumab					
Secukinumab	2 x 150 mg	5.359,83	893,31	12	10.719,72
MTX Tabletten: 20 mg (7,5-30 mg)	30 x 10 mg (30 x 7,5 mg; 30 x 15 mg)	37,32 (30,04; 52,00)	1,24 (1,00; 1,73)	102,2 (51,1; 102,2)	126,73 (51,10; 176,81)
Summe		Monotherapie: 10.719,72			
		Kombinationstherapie: 10.846,45 (10.770,82; 10.896,53)			
a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-30). Die Preis- angaben werden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.					
b: Die Angaben zur benötigten Anzahl Fertigspritzen oder –pens oder Tabletten pro Jahr wurden aus den Dosierungsschemata und der Anzahl an Behandlungstagen aus Tabelle 3-20 hergeleitet.					

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Etanercept

Tabelle 3-39: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Etanercept

Wirkstoff	Packungs- inhalte (Anzahl Fertig- spritzen oder –pens) ^a	Preis der Packung in Euro	Preis pro Fertig- spritze oder –pen in Euro	Benötigte Anzahl Fertig- spritzen oder – pens/Jahr ^b	Arzneimittel- kosten pro Jahr und Patient in Euro
Etanercept	24 x 25 mg	4.934,10	205,59	103,3	21.237,45
	oder ^c 12 x 50 mg		oder ^c 411,18	oder ^c 51,1	oder ^c 21.011,30

a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-30). Die Preisangaben werden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.

b: Die Angaben zur benötigten Anzahl Fertigspritzen oder -pens pro Jahr wurden aus den Dosierungsschemata und der Anzahl an Behandlungstagen aus Tabelle 3-20 hergeleitet.

c: Etanercept kann laut Fachinformation einmal oder zweimal wöchentlich mit Dosen à 25 mg bzw. à 50 mg verabreicht werden.

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von Etanercept wurde zunächst der Preis pro Fertigspritze oder -pen berechnet (Preis der Packung dividiert durch die Anzahl Fertigspritzen oder -pens) und mit der benötigten Anzahl an Fertigspritzen oder -pens pro Jahr multipliziert. Die Preisangaben wurden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Adalimumab

Tabelle 3-40: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Adalimumab

Wirkstoff	Packungs- inhalt (Anzahl Fertigspritzen oder -pens) ^a	Preis der Packung in Euro	Preis pro Fertigspritze oder -pen in Euro	benötigte Anzahl Fertigspritzen oder – pens/Jahr ^b	Arzneimittel- kosten pro Jahr und Patient in Euro
Adalimumab	6 x 40 mg	4.934,11	822,35	26,1	21.463,34
a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-30). Die Preisangaben werden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben. b: Die Angaben zur benötigten Anzahl Fertigspritzen oder -pens pro Jahr wurden aus den Dosierungsschemata und der Anzahl an Behandlungstagen aus Tabelle 3-20 hergeleitet.					

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten von Adalimumab pro Patient und Jahr wurde zunächst der Preis pro Fertigspritze oder -pen berechnet (Preis der Packung dividiert durch den Packungsinhalt). Zur Berechnung der Kosten wurde der Preis pro Fertigspritze oder -pen mit der benötigten Anzahl an Fertigspritzen oder -pens pro Jahr multipliziert. Die Preisangaben wurden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Infliximab

Da die Dosierung von Infliximab gewichtsspezifisch ist, wurden die Arzneimittelkosten basierend auf einem Durchschnittsgewicht von 84,67 kg berechnet (Vergleich Abschnitt 3.2.3). Zur Berechnung der Kosten wurde der Preis der wirtschaftlichsten Packung berücksichtigt und mit der benötigten Anzahl an Packungen pro Jahr multipliziert. Für ein Körpergewicht von 84,67 kg wird eine Mindestmenge von 0,8612 Packungen pro Behandlung benötigt. Da der verbleibende Rest im weiteren Therapieverlauf nicht weiter verwendet werden kann, muss ein Verwurf berücksichtigt werden, sodass pro Behandlung eine gesamte Packung benötigt wird.

Tabelle 3-41: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Infliximab als Kombinationstherapie mit MTX-Tabletten

Wirkstoff	Packungs- inhalte (Anzahl Durchstech- flaschen, Tabletten) ^a	Preis der Packung in Euro	Preis pro Durchstech- flasche, Tablette in Euro	Benötigte Anzahl Durchstech- flaschen bzw. Tabletten/Jahr ^b	Arzneimittel- kosten pro Jahr und Patient in Euro
Infliximab	500 mg	5.359,83	893,31	6,6	28.760,82
MTX Tabletten: 20 mg (7,5-30 mg)	30 x 10 mg (30 x 7,5 mg; 30 x 15 mg)	37,32 (30,04; 52,00)	1,24 (1,00; 1,73)	102,2 (51,1; 102,2)	126,73 (51,10; 176,81)
Summe		Monotherapie:			28.760,82
		Kombinationstherapie:			28.887,55 (28.811,92; 28.937,63)
a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-30). Die Preis- angaben werden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.					
b: Die Angaben zur benötigten Anzahl Durchstechflaschen, Tabletten oder Fertigspritzen pro Jahr wurden aus den Dosierungsschemata und der Anzahl an Behandlungstagen aus Tabelle 3-20 hergeleitet.					

Zur Berechnung der Kosten der Kombinationstherapie wurden in einem zweiten Schritt die Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient für Infliximab mit den Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient für MTX als Tablette addiert. Die Ergebnisse der Berechnungen sind in Tabelle 3-41 dargestellt.

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Golimumab

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von Golimumab wurde zunächst der Preis pro Fertigspritze oder Injektor berechnet (Preis der Packung dividiert durch den Packungsinhalt). Zur Berechnung der Kosten wurde der Preis pro Fertigspritze oder Injektor und mit der benötigten Anzahl an Fertigspritzen oder Injektoren pro Jahr multipliziert. Die Preisangaben wurden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.

Tabelle 3-42: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Golimumab als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten

Wirkstoff	Packungs- inhalte (Anzahl Fertig- spritzen, Injektoren bzw. Tabletten) ^a	Preis der Packung in Euro	Preis pro Fertig- spritze, Injektor bzw. Tablette in Euro	Benötigte Anzahl Fertig- spritzen, Injektor bzw. Tabletten/ Jahr ^b	Arzneimittel- kosten pro Jahr und Patient in Euro
Golimumab (50 mg)					
Golimumab	12 x 50 mg	5.007,28	1.669,09	12	20.029,08
MTX Tabletten: 20 mg (7,5-30 mg)	30 x 10 mg (30 x 7,5 mg; 30 x 15 mg)	37,32 (30,04; 52,00)	1,24 (1,00; 1,73)	102,2 (51,1; 102,2)	126,73 (51,10; 176,81)
Summe		Monotherapie:			20.029,08
		Kombinationstherapie:			20.155,81 (20.080,18; 20.205,89)
Golimumab (100 mg)					
Golimumab	12 x 100 mg	5.849,08,28	1.949,69	12	23.396,28
MTX Tabletten: 20 mg (7,5-30 mg)	30 x 10 mg (30 x 7,5 mg; 30 x 15 mg)	37,32 (30,04; 52,00)	1,24 (1,00; 1,73)	102,2 (51,1; 102,2)	126,73 (51,10; 176,81)
Summe		Monotherapie:			23.396,28
		Kombinationstherapie:			23.523,01 (23.447,38; 23.573,09)
a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-30). Die Preis- angaben werden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.					
b: Die Angaben zur benötigten Anzahl Fertigspritzen oder -pens oder Tabletten pro Jahr wurden aus den Dosierungsschemata und der Anzahl an Behandlungstagen aus Tabelle 3-20 hergeleitet.					

Zur Berechnung der Kosten der Kombinationstherapie wurden in einem zweiten Schritt die Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient für Golimumab mit den Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient für MTX als Tablette addiert. Die Ergebnisse der Berechnungen sind in Tabelle 3-42 dargestellt.

Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr und für die jeweiligen Gesamtpopulationen

Jahrestherapiekosten von Secukinumab (zu bewertendes Arzneimittel)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr für das zu bewertende Arzneimittel wurden die Arzneimittelkosten mit den zusätzlich notwendigen GKV-Kosten (Zusatzkosten) aus Tabelle 3-34 summiert. Die Berechnungen erfolgen für die Erhaltungstherapie, da es sich bei der PsA um eine chronische Erkrankung handelt. Daher wurden Kosten, die vor oder nach der Therapie oder während der Induktionsphase anfallen, nicht berücksichtigt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten, die der GKV insgesamt entstehen, wurden die Kosten pro Patient zunächst mit der Patientenzahl der Subpopulation A (5.980 Patienten), Subpopulation B (981 Patienten) oder Subpopulation C (25.537 Patienten) multipliziert. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der Zielpopulation wurden die Kosten der jeweiligen Subpopulationen summiert, da für die Zielpopulation die unterschiedlichen Arzneimittelkosten der Subpopulationen berücksichtigt werden mussten (Patienten in Subpopulation A und B erhalten 300 mg Secukinumab, Patienten in Subpopulation C erhalten 150 mg Secukinumab). Die berechnete Summe der drei Subpopulationen entspricht nicht exakt der Patientenzahl in der Zielpopulation aus Tabelle 3-12, da bei der Herleitung der Patientenzahlen der Subpopulationen mit gerundeten Nachkommastellen gerechnet wurde.

Da nur ein Teil der Patienten aus der Zielpopulation auch tatsächlich mit Biologika behandelt wird, ist davon auszugehen, dass die berechneten Kosten überschätzt sind. Wie in Abschnitt 3.2.4 bereits ausgeführt ist die Patientenzahl in den jeweils unteren Spannen unterschätzt und in den jeweils oberen Spannen überschätzt, so dass die hier angegebenen Kosten ebenfalls unter- bzw. überschätzt sind. Zudem stehen den Ärzten in der Praxis die seit mehreren Jahren geläufigen Biologika Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab Pegol und Ustekinumab als direkte Konkurrenzprodukte zur Verfügung (siehe Angaben zu Versorgungsanteilen Abschnitt 3.3.6).

Tabelle 3-43: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und in den jeweiligen Populationen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Subpopulation A			
Secukinumab (Cosentyx®)^b 300 mg als Monotherapie	Subpopulation A	AK: 21.439,44 ZK: keine Summe: 21.439,44	AK: 128.207.851,20 ZK: keine Summe: 128.207.851,20
Secukinumab (Cosentyx®)^b 300 mg als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)^c	Subpopulation A	AK: 21.566,17 (21.490,54 - 21.616,25) ZK: 115,44 Summe: 21.681,61 (21.605,98 - 21.731,69)	AK: 128.965.696,60 (128.513.429,20 - 129.265.175,00) ZK: 690.331,20 Summe: 129.656.027,80 (129.203.760,40 - 129.955.506,20)
Subpopulation B			
Secukinumab (Cosentyx®)^b 300 mg als Monotherapie	Subpopulation B	AK: 21.439,44 ZK: keine Summe: 21.439,44	AK: 21.032.090,64 ZK: keine Summe: 21.032.090,64
Secukinumab (Cosentyx®)^b 300 mg als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)^c	Subpopulation B	AK: 21.566,17 (21.490,54 - 21.616,25) ZK: 115,44 Summe: 21.681,61 (21.605,98 - 21.731,69)	AK: 21.156.412,77 (21.082.219,74 - 21.205.541,25) ZK: 113.246,64 Summe: 21.269.659,41 (21.195.466,38 - 21.318.787,89)
Subpopulation C			
Secukinumab (Cosentyx®)^b 150 mg als Monotherapie	Subpopulation C	AK: 10.719,72 ZK: keine Summe: 10.719,72	AK: 273.749.489,64 ZK: keine Summe: 273.749.489,64
Secukinumab (Cosentyx®)^b 150 mg als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)^c	Subpopulation C	AK: 10.846,45 (10.770,82 - 10.896,53) ZK: 115,44 Summe: 10.961,89 (10.886,26 - 11.011,97)	AK: 276.985.793,65 (275.054.430,34 - 278.264.686,61) ZK: 2.947.991,28 Summe: 279.933.784,93 (278.002.421,62 - 281.212.677,89)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zielpopulation (Subpopulationen A + B + C)			
Secukinumab (Cosentyx®)^b 300 mg und 150 mg als Monotherapie	Zielpopulation ^a	pro Patient in Subpopulation A und B (300 mg Secukinumab): AK: 21.439,44 ZK: keine Summe: 21.439,44 pro Patient in Subpopulation C (150 mg Secukinumab): AK: 10.719,72 ZK: keine Summe: 10.719,72	Alle Patienten in der Zielpopulation: AK: 422.989.431,48 ZK: keine Summe: 422.989.431,48
Secukinumab (Cosentyx®)^b 300 mg und 150 mg als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)^c	Zielpopulation ^a	pro Patient in Subpopulation A und B (300 mg Secukinumab): AK: 21.566,17 (21.490,54 - 21.616,25) ZK: 115,44 Summe: 21.681,61 (21.605,98 - 21.731,69) pro Patient in Subpopulation C (150 mg Secukinumab): AK: 10.846,45 (10.770,82 - 10.896,53) ZK: 115,44 Summe: 10.961,89 (10.886,26 - 11.011,97)	Alle Patienten in der Zielpopulation: AK: 427.107.903,02 (424.650.079,28 - 428.735.402,86) ZK: 3.751.569,12 Summe: 430.859.472,14 (428.401.648,40 - 432.486.971,98)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-19 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation insgesamt = 32.498. Die Zahl ergibt sich aus der Summe der jeweiligen Subpopulationen (A + B + C = 5.980 + 981 + 25.537) und entspricht nicht exakt den Patienten in der Zielpopulation aus Tabelle 3-12, da bei der Herleitung der Patientenzahlen der Subpopulationen mit gerundeten Nachkommastellen gerechnet werde. Zur Berechnung der Kosten für die Zielpopulation von Secukinumab müssen jedoch die Kosten der jeweiligen Subpopulationen summiert werden, da die Zielpopulation sich aus Subpopulationen mit unterschiedlichen Secukinumab-Dosierungen zusammensetzt. b: Secukinumab Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 150 mg x 3 x 2 Fertigspritzen oder –pens c: Arzneimittelkosten für MTX-Tabletten (MTX HEXAL®) auf der Basis der Packungen mit 7,5 mg - 15 mg MTX-Tabletten als Spanne.			

Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden die Arzneimittelkosten mit den zusätzlich notwendigen GKV-Kosten (Zusatzkosten) aus Tabelle 3-34 bis Tabelle 3-37 summiert. Es werden nur Kosten für die Erhaltungstherapie dargestellt, da es sich bei der PsA um eine chronische Erkrankung handelt. Daher wurden Kosten, die vor oder nach der Therapie oder während der Induktionsphase anfallen, nicht berücksichtigt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten, die der GKV insgesamt entstehen, wurden die Kosten pro Patient mit der jeweiligen Patientenanzahl (Populationsgröße) multipliziert.

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden analog zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Secukinumab (zu bewertendes Arzneimittel) berechnet, sodass die Kosten miteinander verglichen werden können. Daher wurden die Jahrestherapiekosten pro Patient zunächst mit der Patientenzahl der Subpopulation A (5.980 Patienten), Subpopulation B (981 Patienten) oder Subpopulation C (25.537 Patienten) multipliziert. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der Zielpopulation wurden die Kosten der drei Subpopulationen summiert (Tabelle 3-44).

Tabelle 3-44: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und in den unterschiedlichen Populationen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Etanercept (Enbrel®)^b 25 mg	Subpopulation A	AK: 21.237,45 ZK: 4,60 Summe: 21.242,05	AK: 126.999.951,00 ZK: 27.508,00 Summe: 127.027.459,00
	Subpopulation B	AK: 21.237,45 ZK: 4,60 Summe: 21.242,05	AK: 20.833.938,45 ZK: 4.512,60 Summe: 20.838.451,05
	Subpopulation C	AK: 21.237,45 ZK: 4,60 Summe: 21.242,05	AK: 542.340.760,65 ZK: 117.470,20 Summe: 542.458.230,85
	Zielpopulation (Subpopulationen A + B + C)	AK: 21.237,45 ZK: 4,60 Summe: 21.242,05	AK: 690.174.650,10 ZK: 149.490,80 Summe: 690.324.140,90

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Etanercept (Enbrel®)^b 50 mg	Subpopulation A	AK: 21.011,30 ZK: 4,60 Summe: 21.015,90	AK: 125.647.574,00 ZK: 27.508,00 Summe: 125.675.082,00
	Subpopulation B	AK: 21.011,30 ZK: 4,60 Summe: 21.015,90	AK: 20.612.085,30 ZK: 4.512,60 Summe: 20.616.597,90
	Subpopulation C	AK: 21.011,30 ZK: 4,60 Summe: 21.015,90	AK: 536.565.568,10 ZK: 117.470,20 Summe: 536.683.038,30
	Zielpopulation (Subpopulationen A + B + C)	AK: 21.011,30 ZK: 4,60 Summe: 21.015,90	AK: 682.825.227,40 ZK: 149.490,80 Summe: 682.974.718,20
Adalimumab (Humira®)^c	Subpopulation A	AK: 21.463,34 ZK: 46,82 Summe: 21.510,16	AK: 128.350.773,20 ZK: 279.983,60 Summe: 128.630.756,80
	Subpopulation B	AK: 21.463,34 ZK: 46,82 Summe: 21.510,16	AK: 21.055.536,54 ZK: 45.930,42 Summe: 21.101.466,96
	Subpopulation C	AK: 21.463,34 ZK: 46,82 Summe: 21.510,16	AK: 548.109.313,58 ZK: 1.195.642,34 Summe: 549.304.955,92
	Zielpopulation (Subpopulationen A + B + C)	AK: 21.463,34 ZK: 46,82 Summe: 21.510,16	AK: 697.515.623,32 ZK: 1.521.556,36 Summe: 699.037.179,68

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Infliximab (Remicade®)^d als Monotherapie	Subpopulation A	AK: 28.760,82 ZK: 844,54 Summe: 29.605,36	AK: 171.989.703,60 ZK: 5.050.349,20 Summe: 177.040.052,80
	Subpopulation B	AK: 28.760,82 ZK: 844,54 Summe: 29.605,36	AK: 28.214.364,42 ZK: 828.493,74 Summe: 29.042.858,16
	Subpopulation C	AK: 28.760,82 ZK: 844,54 Summe: 29.605,36	AK: 734.465.060,34 ZK: 21.567.017,98 Summe: 756.032.078,32
	Zielpopulation (Subpopulationen A + B + C)	AK: 28.760,82 ZK: 844,54 Summe: 29.605,36	AK: 934.669.128,36 ZK: 27.445.860,92 Summe: 962.114.989,28
Infliximab (Remicade®)^d als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)^e	Subpopulation A	AK: 28.887,55 (28.811,92 - 28.937,63) ZK: 959,98 Summe: 29.847,53 (29.771,90 - 29.897,61)	AK: 172.747.549,00 (172.295.281,60 - 173.047.027,40) ZK: 5.740.680,40 Summe: 178.488.229,40 (178.035.962,00 - 178.787.707,80)
	Subpopulation B	AK: 28.887,55 (28.811,92 - 28.937,63) ZK: 959,98 Summe: 29.847,53 (29.771,90 - 29.897,61)	AK: 28.338.686,55 (28.264.493,52 - 28.387.815,03) ZK: 941.740,38 Summe: 29.280.426,93 (29.206.233,90 - 29.329.555,41)
	Subpopulation C	AK: 28.887,55 (28.811,92 - 28.937,63) ZK: 959,98 Summe: 29.847,53 (29.771,90 - 29.897,61)	AK: 737.701.364,35 (735.770.001,04 - 738.980.257,31) ZK: 24.515.009,26 Summe: 762.216.373,61 (760.285.010,30 - 763.495.266,57)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Zielpopulation (Subpopulationen A + B + C)	AK: 28.887,55 (28.811,92 - 28.937,63) ZK: 959,98 Summe: 29.847,53 (29.771,90 - 29.897,61)	AK: 938.787.599,90 (936.329.776,16 - 940.415.099,74) ZK: 31.197.430,04 Summe: 969.985.029,94 (967.527.206,20 - 971.612.529,78)
Golimumab (Simponi®)^f 50 mg als Monotherapie	Subpopulation A	AK: 20.029,08 ZK: 46,82 Summe: 20.075,90	AK: 119.773.898,40 ZK: 279.983,60 Summe: 120.053.882,00
	Subpopulation B	AK: 20.029,08 ZK: 46,82 Summe: 20.075,90	AK: 19.648.527,48 ZK: 45.930,42 Summe: 19.694.457,90
	Subpopulation C	AK: 20.029,08 ZK: 46,82 Summe: 20.075,90	AK: 511.482.615,96 ZK: 1.195.642,34 Summe: 512.678.258,30
	Zielpopulation (Subpopulationen A + B + C)	AK: 20.029,08 ZK: 46,82 Summe: 20.075,90	AK: 650.905.041,84 ZK: 1.521.556,36 Summe: 652.426.598,20
Golimumab (Simponi®)^f 50 mg als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)^e	Subpopulation A	AK: 20.155,81 (20.080,18 - 20.205,89) ZK: 162,26 Summe: 20.318,07 (20.242,44 - 20.368,15)	AK: 120.531.743,80 (120.079.476,40 - 120.831.222,20) ZK: 970.314,80 Summe: 121.502.058,60 (121.049.791,20 - 121.801.537,00)
	Subpopulation B	AK: 20.155,81 (20.080,18 - 20.205,89) ZK: 162,26 Summe: 20.318,07 (20.242,44 - 20.368,15)	AK: 19.772.849,61 (19.698.656,58 - 19.821.978,09) ZK: 159.177,06 Summe: 19.932.026,67 (19.857.833,64 - 19.981.155,15)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Subpopulation C	AK: 20.155,81 (20.080,18 - 20.205,89) ZK: 162,26 Summe: 20.318,07 (20.242,44 - 20.368,15)	AK: 514.718.919,97 (512.787.556,66 - 515.997.812,93) ZK: 4.143.633,62 Summe: 518.862.553,59 (516.931.190,28 - 520.141.446,55)
	Zielpopulation (Subpopulationen A + B + C)	AK: 20.155,81 (20.080,18 - 20.205,89) ZK: 162,26 Summe: 20.318,07 (20.242,44 - 20.368,15)	AK: 655.023.513,38 (652.565.689,64 - 656.651.013,22) ZK: 5.273.125,48 Summe: 660.296.638,86 (657.838.815,12 - 661.924.138,70)
Golimumab (Simponi®)^f 100 mg als Monotherapie	Subpopulation A	AK: 23.396,28 ZK: 46,82 Summe: 23.443,10	AK: 139.909.754,40 ZK: 279.983,60 Summe: 140.189.738,00
	Subpopulation B	AK: 23.396,28 ZK: 46,82 Summe: 23.443,10	AK: 22.951.750,68 ZK: 45.930,42 Summe: 22.997.681,10
	Subpopulation C	AK: 23.396,28 ZK: 46,82 Summe: 23.443,10	AK: 597.470.802,36 ZK: 1.195.642,34 Summe: 598.666.444,70
	Zielpopulation (Subpopulationen A + B + C)	AK: 23.396,28 ZK: 46,82 Summe: 23.443,10	AK: 760.332.307,44 ZK: 1.521.556,36 Summe: 761.853.863,80
Golimumab (Simponi®)^f 100 mg als Kombinationstherapie mit MTX Tabletten (MTX HEXAL®)^e	Subpopulation A	AK: 23.523,01 (23.447,38 - 23.573,09) ZK: 162,26 Summe: 23.685,27 (23.609,64 - 23.735,35)	AK: 140.667.599,80 (140.215.332,40 - 140.967.078,20) ZK: 970.314,80 Summe: 141.637.914,60 (141.185.647,20 - 141.937.393,00)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Subpopulation B	AK: 23.523,01 (23.447,38 - 23.573,09) ZK: 162,26 Summe: 23.685,27 (23.609,64 - 23.735,35)	AK: 23.076.072,81 (23.001.879,78 - 23.125.201,29) ZK: 159.177,06 Summe: 23.235.249,87 (21.161.056,84 - 23.284.378,35)
	Subpopulation C	AK: 23.523,01 (23.447,38 - 23.573,09) ZK: 162,26 Summe: 23.685,27 (23.609,64 - 23.735,35)	AK: 600.707.106,37 (598.775.743,06 - 601.985.999,33) ZK: 4.143.633,62 Summe: 604.850.739,99 (602.919.376,68 - 606.129.632,95)
	Zielpopulation (Subpopulationen A + B + C)	AK: 23.523,01 (23.447,38 - 23.573,09) ZK: 162,26 Summe: 23.685,27 (23.609,64 - 23.735,35)	AK: 764.450.778,98 (761.992.955,24 - 766.078.278,82) ZK: 5.273.125,48 Summe: 769.723.904,46 (767.266.080,72 - 771.351.404,30)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-19 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. b: Etanercept kann laut Fachinformation einmal oder zweimal wöchentlich mit Dosen à 25 mg bzw. à 50 mg verabreicht werden. Arzneimittelkosten für Etanercept auf Basis der Packungen 25 mg x 24 bzw. 50 mg x 12 Fertigspritzen oder –pens c: Arzneimittelkosten für Adalimumab auf Basis der Packungen 40 mg x 6 Fertigspritzen oder –pens. d: Arzneimittelkosten für Infliximab auf Basis der Packungen 100 mg x 5 Durchstechflaschen e: Arzneimittelkosten für MTX Tabletten auf der Basis der Packungen mit 7,5 mg - 15 mg MTX Tabletten als Spanne. f: Arzneimittelkosten für Golimumab auf Basis der Packungen 50 mg x 3 Fertigspritzen oder Injektoren. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg kann die Dosis bei ungenügendem Ansprechen nach drei bis vier 50 mg Dosen auf 100 mg pro Dosis erhöht werden.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen wird auf die Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 Bezug genommen.

Die geschätzte Anzahl der von der GKV zu versorgenden Patienten innerhalb des Anwendungsgebietes, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, wurde in Abschnitt 3.2.4 mit 32.498 PsA-Patienten (Spanne: 15.932 bis 62.702 Patienten) als Summe der drei Subpopulationen berechnet. Diese teilen sich in Subpopulation A (5.980 Patienten; Spanne: 790 bis 21.973 Patienten), Subpopulation B (981 Patienten; Spanne: 353 bis 2.427 Patienten) und Subpopulation C (25.537 Patienten; Spanne: 14.789 bis 38.302 Patienten) auf. Da für die jeweiligen Subpopulationen jedoch keine Angaben zu den Versorgungsanteilen gemacht werden können, werden im Weiteren nur Angaben für die Zielpopulation gemacht.

In einer Novartis-internen Schätzung basierend auf dem Produktprofil im Vergleich zu analogen Produkten (Biologika), wurde die mittelfristige Erwartung an den Versorgungsanteil unter bestmöglicher Abschätzung zukünftiger Entwicklungen für die ersten fünf Jahre nach Markteinführung extrapoliert. Der zu erwartende Versorgungsanteil für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation wird dabei auf ca. 3.375 Patienten nach fünf Jahren geschätzt.

Bei diesem Versorgungsanteil innerhalb der Zielpopulation wäre demnach von rund 2.882 Patienten in der GKV auszugehen, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets behandelt werden.

Gründe für den zu erwartenden Versorgungsanteil sind die folgenden: Eine multinationale Umfrage von Rheumatologen und Dermatologen ergab eine Unterdiagnose bei PsA-Patienten, da vom jeweiligen Facharzt häufig nur die Gelenk- oder die Hautsymptomatik diagnostiziert und behandelt wird und die PsA als Erkrankung somit nicht erkannt wird (16). Des Weiteren zeigen Nast et al. (2008) in einer Studie aus dem Jahr 2006 mit 54 niedergelassenen Dermatologen, dass in Deutschland nur ca. 58 % der Patienten mit einer aktiven PsA mit einer systemischen Therapie (inklusive NSAR) behandelt werden. Die Studie zeigt, dass dies einer Unterversorgung der Patienten mit aktiver PsA entspricht (17).

Zudem muss berücksichtigt werden, dass neben Secukinumab auch die anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien als Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Therapien wie krankheitsmodifizierende Antirheumatika, NSAR und Glukokortikoide sind seit mehr als 20 Jahren etabliert und Ärzte verfügen über lange Erfahrung in der Anwendung dieser Therapien. Eine multinationale Umfrage von Dermatologen und Rheumatologen zeigte, dass die Verordnung von Biologika-Therapien auch aufgrund der hohen Kosten häufig vermieden werden (16). Deswegen ist davon auszugehen, dass die Anzahl der in der Realität behandelten Patienten mit Secukinumab kleiner sein wird als die Zielpopulation.

Als direkte Konkurrenzprodukte stehen den Ärzten in der Praxis seit mehreren Jahren die Biologika Etanercept (seit 2002), Infliximab (seit 2004), Adalimumab (seit 2005), Golimumab (seit 2009), Certolizumab Pegol und Ustekinumab (beide seit 2013) zur Behandlung der aktiven PsA zur Verfügung (9). Seit 2015 ist auch das oral verabreichte Medikament Apremilast zugelassen (18).

Patientengruppen mit Kontraindikation

Basierend auf der Fachinformation für Deutschland sind Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff Secukinumab oder einen der sonstigen Bestandteile oder mit einer klinisch relevanten, aktiven Infektion (z B. eine aktive Tuberkulose) kontraindiziert (1).

Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor, sodass eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation nicht vorgenommen werden kann.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Secukinumab im Versorgungsalltag existieren nicht.

Daher wurden die Abbruchdaten aus der klinischen Phase-III-Studie FUTURE 2 als Näherung dargestellt (19). In dieser Studie wurden während der voll Placebo-kontrollierten Phase bis Woche 16 die folgenden Abbruchraten beobachtet: 3,0% (Secukinumab 300 mg), 5,0 % (Secukinumab 150 mg) und 10,2 % (Placebo). Zu Woche 52 waren noch 92 % der initial auf Secukinumab 300 mg randomisierten Patienten auf dieser Therapie und 86 % der initial auf Secukinumab 150 mg randomisierten Patienten. Zu diesem Zeitpunkt ist aufgrund des Studiendesigns kein Placebo-Vergleich mehr möglich. Die Abbruchraten in der klinischen Praxis können von den Abbruchraten im kontrollierten Setting einer klinischen Studie deutlich abweichen.

Da eine Übertragung dieser Daten auf den reellen Versorgungsalltag zur Abschätzung der Therapieabbrüche nicht möglich ist, werden diese Daten in den Berechnungen nicht weiter berücksichtigt.

Patientenpräferenz

Bei einer Befragung von PsA-Patienten zu patientenrelevanten Therapiezielen und -nutzen waren die zwei wichtigsten Punkte „Verbesserung von Schmerzen in Gelenken, Wirbelsäule und der Haut“ und „Verbesserung der Hautsymptomatik (inklusive Juckreiz)“ (8, 16). Zudem gaben Patienten an, dass eine hohe Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil die wichtigsten Attribute einer idealen Therapie seien (16). Ergebnisse der FUTURE 2-Studie zeigen, dass ca. 60 % Patienten bei einer Therapie mit Secukinumab (150 mg oder 300 mg) bereits nach drei Monaten (Woche 12) eine 20 %-ige Besserung der Symptome Gelenkschmerz, Gelenkschwellung und Funktionsbeeinträchtigung (ACR20 Response) erlangten. Zudem erreichten 35 % der Patienten zu Woche 24 eine 50 %-ige Besserung der beschriebenen Symptome (ACR50 Response) sowie eine fast vollständige Symptombefreiheit der Haut (PASI90 Response). Des Weiteren verfügt Secukinumab über ein gutes Sicherheitsprofil, da bis Woche 52 nur wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftraten (Secukinumab 300 mg: 6,4 %, Secukinumab 150 mg: 5,1 % und Placebo: 8,6 %) (19). Da Secukinumab insbesondere auf die für die Patienten wichtigsten Domänen der Erkrankung eine sehr gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit zeigt, kann somit von einer Präferenz der Patienten für Secukinumab ausgegangen werden.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung mit systemischen Therapien und Biologika erfolgt sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich. Angesichts der üblichen Symptomatik wird davon ausgegangen, dass die Behandlung überwiegend ambulant erfolgt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Therapiekosten für den Abschnitt 3.3.5 wurden für alle Patienten berechnet, die voraussichtlich mit Secukinumab behandelt werden. Da jedoch aufgrund der Verfügbarkeit weiterer etablierter Therapien, insbesondere der Biologika, davon auszugehen ist, dass nur ein Teil dieser Patienten mit Secukinumab behandelt wird, sind die in Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten wesentlich höher als in der Versorgungsrealität zu erwarten.

Auf Basis des geschätzten Anteils von 2.882 Secukinumab-Patienten in der GKV wird mittelfristig (in den nächsten drei bis fünf Jahren) die folgende Entwicklung der Jahrestherapiekosten für Secukinumab erwartet.

Tabelle 3-45: Erwartete Jahrestherapiekosten für die GKV für die Secukinumab-Patientenanzahl

Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt (32.498 Patienten in der Zielpopulation)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt für die erwartete Secukinumab-Patientenanzahl in 5 Jahren (2.882 Patienten = 8,87 % der Zielpopulation (Subpopulation A + B + C))
Zielpopulation (Subpopulation A + B + C)	
Monotherapie Zielpopulation: Summe: 422.989.431,48 €	Monotherapie Zielpopulation: Summe: 37.519.162,57 €
Kombinationstherapie mit MTX-Tabletten Zielpopulation: Summe: 430.859.472,14 € (428.401.648,40 € - 432.486.971,98 €)	Kombinationstherapie mit MTX-Tabletten Zielpopulation: Summe: 38.217.235,18 € (37.999.226,21 € - 38.361.594,41 €)

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu den Dosierungsschemata in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 basieren auf Informationen aus den Fachinformationen der Substanzen. Die Verbrauchsangaben wurden der ATC-Klassifikation aus der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland für das Jahr 2015 entnommen (10).

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten (Abschnitte 3.3.3 bis 3.3.5) sind die Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe online (Abrufdatum: 09.12.2015). Zudem wurden die gesetzlich geforderten Rabatte berücksichtigt, um die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten zu berechnen.

Annahmen zur Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils für Secukinumab in der Zielindikation beruhen auf Novartis-internen Annahmen und Marktforschungsdaten.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 11/2015). 2015.
2. Novartis Pharma GmbH. Kalkulation der Injektionen von Cosentyx®, Enbrel®, Humira®, Remicade®, Simponi® und MTX HEXAL®. 2015.
3. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 25 mg Fertigspritze (Stand: 04/2015). 2015.
4. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand: 03/2015). 2015.
5. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 04/2015). 2015.
6. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 06/2015). 2015.
7. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten (Stand: 07/2014). 2014.
8. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(1):4-12.
9. Nast A. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. 2011.
10. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2015.
11. Lauer Fischer. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online. 2015 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 09.12.2015]; Abrufbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/>.
12. Spitzenverband Bund der Krankenkassen und Deutscher Apothekerverband e.V. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015. 2015.
13. Spitzenverband Bund der Krankenkassen und Deutscher Apothekerverband e.V. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). 2009.
14. HRI & Elsevier HA. Analyse der Versorgung von Versicherten mit Psoriasis – eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von GKV-Routinedaten (Ergebnistabellen). 2013.

15. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2015. 2015.
16. van de Kerkhof PC, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, et al. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015.
17. Nast A, Reytan N, Rosumeck S, Erdmann R, Rzany B. Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22(11):1337-42.
18. Celgene Europe Ltd. Fachinformation Otezla® 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten (Stand: 01/2015). 2015.
19. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Cosentyx[®] entnommen (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fachinformation von Cosentyx[®] weist keine besonderen Anforderungen auf.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Cosentyx[®] ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der zugelassenen Indikationen erfahren ist. Besondere Anforderungen an die Qualifikation des weiteren medizinischen Personals bestehen nicht.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Cosentyx[®] ist im Kühlschrank bei 2°C bis 8°C originalverpackt und lichtgeschützt zu lagern und darf nicht eingefroren werden. Die Fertigspritze bzw. der Fertigpen sind 18 Monate haltbar. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankungen, für die Cosentyx[®] zugelassen ist, handelt es sich bei der Therapiedauer um eine Langzeittherapie.

Cosentyx[®] ist als subkutane Injektion anzuwenden. Wenn möglich sollte die Injektion nicht in Hautpartien durchgeführt werden, die Zeichen von Psoriasis zeigen.

Cosentyx[®] wird in Deutschland als Fertigspritze oder Fertigpen geliefert und ist nur zur Einmalinjektion vorgesehen. Anweisungen zur korrekten Injektion sind in der Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt.

Patienten können sich die Injektionen mit der Fertigspritze oder dem Fertigpen selbst verabreichen, wenn sie von ihrem Arzt, medizinischem Fachpersonal oder ihrem Apotheker ausreichend geschult wurden und der Arzt eine Selbstinjektion für angebracht hält. Anweisungen zur Verabreichung einer Injektion durch den Patienten sind in der Gebrauchsinformation aufgeführt.

Patienten, die eine Dosis ausgelassen haben, sollten die nächste Cosentyx[®]-Dosis so bald wie möglich injizieren und den Zeitpunkt der weiteren Injektionen mit ihrem behandelnden Arzt besprechen.

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, die in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Cosentyx[®] genannt werden.

Eine klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose).

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Infektionen

Cosentyx[®] kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx[®] Infektionen beobachtet. Dabei handelte es sich überwiegend um leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege, z. B. Nasopharyngitis. Ein Absetzen der Behandlung war nicht erforderlich.

Bedingt durch den Wirkmechanismus von Cosentyx[®] wurden in den klinischen Psoriasis-Studien nicht-schwerwiegende mukokutane Candida-Infektionen unter Secukinumab häufiger berichtet als unter Placebo (3,55 pro 100 Patientenjahre für 300 mg Secukinumab verglichen mit 1,00 pro 100 Patientenjahre für Placebo).

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte sollte Cosentyx[®] mit Vorsicht angewendet werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome einer möglichen Infektion auftreten. Sollte sich bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion entwickeln, ist der Patient engmaschig zu beobachten, und die Behandlung mit Cosentyx[®] sollte bis zum Abklingen der Infektion unterbrochen werden.

Liegt die Diagnose einer aktiven Tuberkulose vor, sollte Cosentyx[®] nicht verabreicht werden. Bei Vorliegen einer latenten Tuberkulose ist vor Beginn einer Behandlung mit Cosentyx[®] eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.

Morbus Crohn

Die Verschreibung von Cosentyx® bei Patienten mit Morbus Crohn sollte vorsichtig erfolgen, da in klinischen Studien sowohl unter Cosentyx® als auch unter Placebo Exazerbationen des Morbus Crohn beobachtet wurden, die in einigen Fällen schwerwiegend waren. Patienten, die mit Cosentyx® behandelt werden und an Morbus Crohn leiden, sollten engmaschig überwacht werden.

Hypersensitivitätsreaktionen

In klinischen Studien wurden seltene Fälle von anaphylaktischen Reaktionen bei Patienten beobachtet, die Cosentyx® erhalten haben. Bei anaphylaktischen oder schwerwiegenden allergischen Reaktionen sollte die Behandlung mit Cosentyx® sofort abgebrochen werden und eine geeignete Therapie initiiert werden.

Weiterhin sind bei der Anwendung von Cosentyx® folgende Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten

Die Kappe der Cosentyx®-Fertigspritze bzw. des Fertigpens enthalten ein Latex-Derivat und die Sicherheit bei der Anwendung bei Latex-sensitiven Patienten wurde in keiner Studie untersucht. Eine Hypersensitivitätsreaktion kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Cosentyx® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Es liegen keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre) ist keine generelle Dosisanpassung erforderlich.

Cosentyx® wurde bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Es können daher keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und für mindestens 20 Wochen nach der Behandlung mit Cosentyx® eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Zur Anwendung von Cosentyx® bei schwangeren Frauen gibt es keine ausreichenden Daten. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cosentyx® in der Schwangerschaft vermieden werden.

Ein Risiko durch die Verabreichung von Cosentyx® während des Stillens kann für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der Möglichkeit von unerwünschten Reaktionen bei gestillten Kindern, muss die Entscheidung, ob das Stillen während und bis zu 20 Wochen nach der Behandlung eingestellt wird oder die Cosentyx®-Therapie abgebrochen wird, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Cosentyx®-Therapie für die Frau getroffen werden.

Die Wirkung von Cosentyx® auf die menschliche Fruchtbarkeit wurde nicht untersucht.

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Im Falle einer Überdosierung werden eine engmaschige Überwachung des Patienten bezüglich unerwünschter Reaktionen oder Effekte und die Einleitung einer geeigneten symptomatischen Therapie empfohlen.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Während einer Behandlung mit Cosentyx® sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden.

Ein klinisch relevanter Effekt auf CYP450-Substrate mit engem therapeutischem Index, bei denen die Dosis individuell angepasst wird, kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Initiierung einer Cosentyx®-Therapie bei Patienten, die mit derartigen Arzneimitteln behandelt werden, sollte ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.

Es wurden keine Interaktionen von Cosentyx® mit MTX und/oder Kortikosteroiden in Arthritis-Studien (inklusive in Patienten mit PsA und AS) beobachtet.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Verschreibungspflichtig.

Cosentyx® ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der zugelassenen Indikationen erfahren ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Cosentyx® liegt kein Annex IV des EPAR vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da für Cosentyx® kein Annex IV des EPAR vorliegt.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU Safety Risk Management Plan beschrieben (2).

Spezifische Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Cosentyx® in Bezug auf die im RMP genannten Sicherheitsaspekte sind in die Fachinformation aufzunehmen (Abschnitt 3.4.1). Die relevanten Abschnitte sind in Tabelle 3-46 aufgeführt.

Tabelle 3-46: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheits- bedenken	Routine- Risikominimierungs- maßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Wichtige identifizierte Risiken		
Infektionen und Infestationen	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose; siehe Abschnitt 4.4). Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung <u>Infektionen</u> Cosentyx® kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx® Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dabei handelte es sich überwiegend um leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege, z. B. Nasopharyngitis. Ein Absetzen der Behandlung war nicht erforderlich. Bedingt durch den Wirkmechanismus von Cosentyx® wurden in den klinischen Psoriasis-Studien nicht-schwerwiegende mukokutane Candida-Infektionen unter Secukinumab häufiger berichtet als unter Placebo (3,55 pro 100 Patientenjahre für 300 mg Secukinumab verglichen mit 1,00 pro 100 Patientenjahre für Placebo) (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte sollte Cosentyx® mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome einer möglichen Infektion auftreten. Sollte sich bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion entwickeln, ist der Patient engmaschig zu beobachten, und die Behandlung mit Cosentyx® sollte bis zum Abklingen der Infektion unterbrochen werden. In klinischen Studien wurde keine erhöhte Anfälligkeit für Tuberkulose festgestellt. Cosentyx® sollte bei Patienten mit aktiver Tuberkulose jedoch nicht angewendet werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist vor Beginn einer Behandlung mit Cosentyx® eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen. Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen <u>Infektionen</u> In den placebokontrollierten Phasen der klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis (Behandlung von insgesamt 1.382 Patienten mit Cosentyx® und 694 Patienten mit Placebo über bis zu 12 Wochen) wurde bei 28,7 % der Patienten unter Cosentyx® gegenüber 18,9 % der Patienten unter Placebo über Infektionen berichtet.

Sicherheits- bedenken	Routine- Risikominimierungs- maßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		Bei den meisten Infektionen handelte es sich um nicht-schwerwiegende und leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege wie Nasopharyngitis, die kein Absetzen der Behandlung erforderten. Es wurde eine Zunahme von mukosalen oder kutanen Candidosen verzeichnet, was in Einklang mit dem Wirkmechanismus steht, doch handelte es sich um leichte bis mittelschwere, nicht-schwerwiegende Fälle, die auf eine Standardbehandlung ansprachen und kein Absetzen der Behandlung erforderten. Schwerwiegende Infektionen traten bei 0,14 % der Patienten unter Cosentyx® und bei 0,3 % der Patienten unter Placebo auf (siehe Abschnitt 4.4). Über die gesamte Behandlungsphase hinweg (insgesamt 3.430 mit Cosentyx® behandelte Patienten, die meisten von ihnen über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen) wurde bei 47,5 % der Patienten unter Cosentyx® über Infektionen berichtet (0,9 pro Patientenbeobachtungsjahr). Schwerwiegende Infektionen traten bei 1,2 % der Patienten unter Cosentyx® auf (0,015 pro Patientenbeobachtungsjahr). Die in klinischen Studien zur PsA und AS beobachteten Infektionsraten waren vergleichbar mit denen, die in den Studien zur Psoriasis beobachtet wurden.
Neutropenie	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Neutropenie wurde in klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis mit Secukinumab häufiger beobachtet als mit Placebo, aber die meisten Fälle waren mild, vorübergehend und reversibel. Eine Neutropenie $<1,0 - 0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE Grad 3) wurde bei 18 von 3.430 (0,5%) Patienten unter Secukinumab berichtet, in 15 von 18 Fällen ohne Dosis-Abhängigkeit und zeitlichen Zusammenhang zu Infektionen. Es gab keine Berichte von schwereren Neutropenie-Fällen. In den übrigen 3 Fällen wurden nicht schwerwiegende Infektionen berichtet, die erwartungsgemäß auf Standardversorgung ansprachen und kein Absetzen von Cosentyx® erforderten. Die Häufigkeit des Auftretens von Neutropenie bei PsA und AS ist vergleichbar mit der bei Psoriasis. In seltenen Fällen wurde das Auftreten einer Neutropenie $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE-Grad 4) berichtet

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Hypersensitivität	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung <u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u> In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx® in seltenen Fällen anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Falls es zu anaphylaktischen oder sonstigen schwerwiegenden allergischen Reaktionen kommt, sollte die Behandlung mit Cosentyx® sofort beendet und geeignete Therapiemaßnahmen eingeleitet werden. Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen <u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u> In klinischen Studien wurden Urtikaria sowie seltene Fälle von anaphylaktischen Reaktionen gegen Cosentyx® beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.4).
Wichtige potenzielle Risiken		
Maligne und unspezifizierte Tumore	Für Patienten mit einer Secukinumab-Behandlung sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich. Standard of care Maßnahmen sind adäquat	keine Angaben
Major Adverse Cardiac Events	Für Patienten mit einer Secukinumab-Behandlung sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich. Standard of care Maßnahmen sind adäquat	keine Angaben
Immunogenität	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen <u>Immunogenität</u> In klinischen Studien zur Psoriasis, PsA und AS ist es bei weniger als 1 % der mit Cosentyx® behandelten Patienten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 52 Wochen zur Entwicklung von Antikörpern gegen Secukinumab gekommen. Bei etwa der Hälfte der unter Behandlung aufgetretenen Antikörper gegen den Wirkstoff handelte es sich um neutralisierende Antikörper. Dies ging jedoch nicht mit einem Wirkungsverlust oder pharmakokinetischen Anomalien einher.

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Morbus Crohn	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung <u>Morbus Crohn</u> Die Verschreibung von Cosentyx® bei Patienten mit Morbus Crohn sollte vorsichtig erfolgen, da in klinischen Studien sowohl unter Cosentyx® als auch unter Placebo Exazerbationen des Morbus Crohn beobachtet wurden, die in einigen Fällen schwerwiegend waren. Patienten, die mit Cosentyx® behandelt werden und an Morbus Crohn leiden, sollten engmaschig überwacht werden.
Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben
Interaktionen mit Lebendimpfstoffen	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung <u>Impfungen</u> Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Cosentyx® angewendet werden. Patienten unter Behandlung mit Cosentyx® können gleichzeitig mit inaktivierten Impfstoffen oder Totimpfstoffen geimpft werden. In einer Studie war nach Meningokokken-Impfung und Impfung mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff ein ähnlicher Anteil von mit 150 mg Secukinumab bzw. mit Placebo behandelten gesunden Probanden in der Lage, eine angemessene Immunantwort in Form eines mindestens vierfachen Anstiegs der Antikörpertiter gegen die Meningokokken- und Influenza-Impfstoffe aufzubauen. Die Daten deuten darauf hin, dass Cosentyx® die humorale Immunantwort auf die Meningokokken- bzw. Influenza-Impfstoffe nicht unterdrückt. Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Cosentyx® angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).
Wichtige fehlende Informationen		
Fetale Exposition in utero	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <u>Schwangerschaft</u> Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Secukinumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cosentyx® in der Schwangerschaft vermieden werden.

Sicherheits- bedenken	Routine- Risikominimierungs- maßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Langzeit- Sicherheitsdaten	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig. Routine-Risikominimierung (Standard of care für die Zielpopulation) ist ausreichend	keine Angaben
Langzeit- Wirksamkeitsdaten	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig. Routine-Risikominimierung (Standard of care für die Zielpopulation) ist ausreichend	keine Angaben
Anwendung in pädiatrischen Patienten	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	4.1 Anwendungsgebiete Cosentyx® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Cosentyx®, allein oder in Kombination mit MTX, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. Cosentyx® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.
Patienten mit schwerer eingeschränkter Leberfunktion	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben
Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben
Patienten mit schweren Herzkrankheiten oder unkontrolliertem Bluthochdruck	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben

Die Informationsbereitstellung über Sicherheitsbedenken und die Maßnahmen zur Reduktion stellen für Ärzte und/oder Patienten ein wichtiges Instrument der Risikominimierung dar. Für Cosentyx® beinhaltet die Informationsbereitstellung Informationen, die in die Fachinformation aufgenommen wurden und in der Packungsbeilage enthalten sind (Routine-Risikominimierung).

Des Weiteren wird in der Fachinformation dargestellt, dass Cosentyx® der Verschreibungspflicht unterliegt, was auch als übergeordnete risikominimierende Maßnahme im RMP vermerkt ist.

Bei allen oben genannten Risiken werden Routinepharmakovigilanzaktivitäten durchgeführt. Diese Aktivitäten von Novartis beinhalten die regelmäßige Überprüfung von Spontanberichten und Fallberichten, regelmäßige Erstellung von Berichten für die Gesundheitsbehörden, regelmäßige automatisierte Suche nach bestimmten Ereignissen und Veränderungen hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad, formale Überprüfung des Sicherheitsprofils des Medikaments, Auswertung relevanter Literatur und Information aus externen Quellen – auch externen Sicherheitsdatenbanken – zu Wettbewerberprodukten oder Klasseneffekten und Auswertung relevanter epidemiologischer Erkenntnisse.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuelle Fachinformation zu Cosentyx® (1), der EU Risk-Management-Plan (2) und der EPAR inklusive Annex I und IIb verwendet (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 11/2015). 2015.
2. Novartis Europharm Limited. Secukinumab - AIN457 - EU Safety Risk Managment Plan 2015.
3. European Medicines Agency. EPAR - Cosentyx®. 2015.