

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab (Cosentyx[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 C

aktive AS

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	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	89
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	89
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Bewertung der Sakroiliakalgelenke im Röntgenbild nach den Parametern der modifizierten New-York-Kriterien	16
Tabelle 3-2: Empfohlene Arzneimittel der ASAS-Empfehlungen und der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Behandlung der AS	22
Tabelle 3-3: Ergebnisse für ASAS20 Response und ASAS40 Response der MEASURE1-Studie zu Woche 24.....	27
Tabelle 3-4: Ergebnisse für die BASDAI50 Response der MEASURE1-Studie zu Woche 24.....	28
Tabelle 3-5: Einteilung der Veränderungen der Wirbelvorderkanten im mSASSS-Score nach Creemers et al. (47).....	29
Tabelle 3-6: Ergebnisse zur radiographischen Progression aus der MEASURE1-Studie gemessen am mSASSS.....	30
Tabelle 3-7: Übersicht der mSASSS-Werte aus den Studien zur radiographischen Progression unter Biologika-Behandlung	31
Tabelle 3-8: Berechnung der Prävalenz der AS	35
Tabelle 3-9: Übersicht der Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche zur Prävalenz der AS.....	35
Tabelle 3-10: Prävalenzrate der AS in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht	36
Tabelle 3-11: Berechnung der Inzidenz von AS	37
Tabelle 3-12: Inzidenzrate der AS in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht	38
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-14: Herleitung der Zielpopulation.....	40
Tabelle 3-15: Herleitung der oberen und unteren Spanne der Zielpopulation.....	41
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-20: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Secukinumab	60
Tabelle 3-21: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Etanercept.....	60

Tabelle 3-22: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Adalimumab	60
Tabelle 3-23: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Infliximab	61
Tabelle 3-24: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Golimumab	61
Tabelle 3-25: Berechnung der DDD und Angabe der amtlichen DDD	62
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	73
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	75
Tabelle 3-30: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Secukinumab	77
Tabelle 3-31: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Etanercept	78
Tabelle 3-32: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Adalimumab	78
Tabelle 3-33: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Infliximab	79
Tabelle 3-34: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Golimumab	80
Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	81
Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	81
Tabelle 3-37: Erwartete Jahrestherapiekosten für die GKV für die Secukinumab-Patientenanzahl	85
Tabelle 3-38: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	94

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: ASAS-Kriterien zur Klassifikation von axSpA (nach (13)).....	17
Abbildung 3-2: Flussdiagramm der orientierenden Literaturrecherche zur Identifizierung von Publikationen zur Prävalenz der AS.....	45
Abbildung 3-3: Flussdiagramm der orientierenden Literaturrecherche zur Identifizierung von Publikationen zur Inzidenz der AS.....	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AK	Arzneimittelkosten
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS-IC	Assessment in Ankylosing Spondylitis Improvement Criteria
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASS	Acetylsalicylsäure
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
axSpA	axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
bmg	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	beziehungsweise
CD	Cluster of Differentiation
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP450	Cytochrom P450
d	day (Tag)
DDD	Defined Daily Dose
d. h.	das heißt
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ERAP1	Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1
etc.	et cetera
EULAR	European League Against Rheumatism

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	hour (Stunde)
HBs	Hepatitis-B surface
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes-Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
IBD	Inflammatory Bowel Disease
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	Kilogram
Lsg. /Lsgn.	Lösung(en)
MAK	Monoklonaler Antikörper
mg	Milligram
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
mSASSS	modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score

Abkürzung	Bedeutung
MW	Mittelwert
Nr.	Nummer
nr-axSpA	nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PsA	Psoriasis-Arthritis
RMP	Risk Management Plan
s. c.	subkutan
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SpA	Spondyloarthritis
TNF	Tumornekrosefaktor
TNF-IR	anti-TNF- α Inadequate Responder
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus
W	Woche
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[®]) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (1).

Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet die TNF- α -Inhibitoren Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 es während des Zulassungsverfahrens von Secukinumab in der Indikation AS zu einer Änderung des Anwendungsgebietes kam, wurden im Verlauf des Verfahrens zwei Beratungsgespräche in Anspruch genommen.

Das erste Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA in der Indikation AS fand am 04. November 2013 statt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-080 (3)). Der G-BA legte darin als zweckmäßige Vergleichstherapie einen TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab) fest (3).

Das zweite Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA in der Indikation fand am 09. September 2015 statt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-086 (2)). Der G-BA legte darin als zweckmäßige Vergleichstherapie einen TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) fest.

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-080 (3), Beratungsanforderung 2015-B-086 (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 Fertipen (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 ankylosierenden Spondylitis (2013-B-080), der Psoriasis-Arthritis (2013-B-081), der Uveitis (2013-B-082) sowie der Plaque-Psoriasis (2013-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 AS, in Deutschland häufig auch Morbus Bechterew genannt, ist eine entzündlich rheumatische Erkrankung und gehört zur Gruppe der SpA. Andere Erkrankungen in dieser Gruppe sind neben der AS die PsA, die reaktive SpA, die mit IBD assoziierte SpA und die undifferenzierte SpA. Die Gruppierung basiert auf klinischen Gemeinsamkeiten dieser Erkrankungen und darauf, dass sie häufig simultan oder sequentiell bei einem Patienten oder innerhalb einer Familie entstehen (1). Gemeinsame Symptome sind ein entzündlicher Rückenschmerz, asymmetrische periphere Oligoarthritis, vor allem der unteren Gliedmaßen, eine Entzündung der Sehnenansätze (Enthesitis) und auch eine Beteiligung anderer Organe, wie der Augen (Uveitis), der Haut (Psoriasis) oder des Gastrointestinaltraktes (IBD) (2).

Die SpA können nach ihrer klinischen Manifestation weiter unterteilt werden in die periphere SpA und die axial ausgeprägte SpA (axSpA), welcher die AS sowie die nr-axSpA zuzuordnen sind (3). Der Fokus des vorliegenden Dossiers liegt auf der AS.

Beschreibung der Erkrankung

Symptomatik und Krankheitsverlauf

Die AS ist eine chronische, fortschreitende, interindividuell sehr unterschiedlich und in Schüben verlaufende Krankheit. Sie ist eine entzündliche, rheumatische Erkrankung, bei der vor allem die Wirbelsäule und die Sakroiliakalgelenke betroffen sind (4). Die Krankheit tritt häufig im dritten Lebensjahrzehnt auf und der Leidensweg vom Auftreten erster unspezifischer Krankheitszeichen bis zur Diagnose ist lang (fünf bis zehn Jahre), da sich spezifische Symptome erst spät im Krankheitsverlauf zeigen (4, 5).

Erstes Anzeichen einer AS ist ein schleichend einsetzender, dumpfer Rückenschmerz, der mindestens zwölf Wochen besteht und sich durch Bewegung verbessert. Begleitet wird er von einer Morgensteifigkeit, die mehr als 30 Minuten anhält. Ruhe verstärkt den Schmerz, was im Verlauf der Erkrankung häufig zu nächtlichem Erwachen führt (4).

Vom Entzündungsgeschehen betroffen sind vor allem die Sakroiliakalgelenke und der untere Rücken, seltener oder bei fortschreitender Krankheit auch der obere Rücken. Mit Fortbestehen der Entzündung kommt es zu strukturellen Schäden, die zu einer Verknöcherung führen. Die Verknöcherung des Gelenkspaltes (Ankylose) des Sakroiliakalgelenkes und die Neubildung von Knochenspannen am Außenrand der Zwischenwirbelscheiben (Syndesmophyten) führen zu einer fortschreitenden, irreversiblen Steifigkeit und Unbeweglichkeit. In schweren und fortgeschrittenen Fällen kann eine komplette Ankylose der Wirbelsäule die Folge sein, die aufgrund ihres Aussehens auch Bambuswirbelsäule genannt wird.

Durch krankheitsbedingte Haltungsänderungen ist die Lendenlordose bei Patienten reduziert und zur Schwerpunktverlagerung der obere Rücken gebeugt (Hyperkyphose) sowie die Schultern nach vorne gesenkt. Diese Haltung zusammen mit einer möglichen Entzündung und Ankylose der Rippen-Wirbelgelenke und/oder der Verbindung der Rippen zum Brustbein führt zu Atembeschwerden, da sich die Lunge nicht voll entfalten kann und der Patient in den Bauch atmen muss (6). Aufgrund des Auftretens der Erkrankung bereits in jungen Jahren ist die Krankheitsdauer sehr lang. Eine frühe Diagnose ist daher erstrebenswert, um durch eine frühe Behandlung strukturelle Veränderungen und irreversible Gelenkschäden zu verhindern.

Bei AS-Patienten können auch Organsysteme außerhalb des Achsenskeletts betroffen sein. So erkrankt die Mehrzahl der Patienten ein- oder mehrmalig im Leben an einer Uveitis oder Iritis, die gekennzeichnet ist durch unilateralen Schmerz, Photophobie und überschießende Tränenproduktion (4, 6). Häufig kann bei AS-Patienten auch eine asymptomatische IBD festgestellt werden. Auch eine Beteiligung der Haut in Form einer Plaque-Psoriasis ist möglich. Umgekehrt leiden auch Patienten mit Psoriasis, IBD oder HLA-B27 assoziierter Uveitis häufiger unter Gelenkerkrankungen (4). Seltener ist eine Aorteninsuffizienz mit der AS assoziiert (6).

Aufgrund der Verknöcherung und Unbeweglichkeit ist die Wirbelsäule anfällig gegenüber Stößen. Die Rate von Wirbelfrakturen ist bei AS-Patienten erhöht und Frakturen sind eine ernste Komplikation der AS. Ebenso ist die Inzidenz von Osteoporose erhöht und die Knochendichte reduziert, was die Hyperkyphose noch verstärken kann (2, 6). Eine Entzündung von Gelenken und Sehnenansätzen der unteren Gliedmaßen ist häufiger als der oberen Extremitäten. Eine Arthritis der Hüft- und Schultergelenke liegt bei 20 % der Patienten vor, wobei vor allem eine Beteiligung der Hüfte als schlechtes prognostisches Zeichen gilt (2). Entzündungen der Sehnenansätze (Enthesitis) sind ebenfalls ein klassisches Symptom der AS. Häufig sind die Achillessehne und die Plantarfaszie betroffen, aber auch andere Bänder und Gelenke können involviert sein (2, 4, 6).

Verlauf

Ungünstige prognostische Zeichen sind eine Beteiligung der Hüfte, ein früher Beginn und ein frühes Einsetzen von strukturellen Veränderungen ebenso wie ein langer Krankheitsverlauf (4). Obwohl die AS interindividuell sehr unterschiedlich verläuft, kann der Krankheitsverlauf der ersten zehn Jahre eine Vorhersage für die Entwicklung ermöglichen. Patienten mit einer geringen Wirbelsäuleneinschränkung entwickeln in der Regel auch in den folgenden Jahren keine schwere Wirbelsäulenbeteiligung. Einer früh einsetzenden Schädigung wiederum folgen meist schwerwiegende Einschränkungen innerhalb der ersten zehn Jahre (6). Auch eine erhebliche Sakroiliitis im MRT bei Erstvorstellung oder eine innerhalb der ersten zwei Jahre eintretende Veränderung der Sakroiliakalgelenke führen zu einer schlechten Krankheitsprognose. Bei Männern verläuft die Krankheit meist schwerer als bei Frauen (4) und sie sind häufiger betroffen (6). Bei Männern sind Wirbelsäule und Becken in der Regel am stärksten vom Entzündungsgeschehen betroffen, während bei Frauen Symptome vermehrt in Knien, Handgelenken, Knöcheln und den Hüften auftreten (6).

Risikofaktoren und Pathogenese

Die Pathogenese der AS ist bis heute nicht vollständig geklärt. Als Autoimmunerkrankung spielt das körpereigene Immunsystem eine wesentliche Rolle. Als gesichert gilt das Vorliegen einer genetischen Prädisposition; eine Familienhistorie von AS gilt als Risikofaktor ebenso wie häufige gastrointestinale Infektionen. Insbesondere scheint die Krankheit assoziiert mit dem humanen Leukozyten-Antigen Isotyp B, Antigenvariante 27 (HLA-B27). Dieses Gen gehört zum Klasse-I-Haupthistokompatibilitätskomplex. Die Proteine spielen eine zentrale Rolle in der Immunabwehr, indem sie fremde Antigene an der Oberfläche körpereigener Zellen präsentieren, beispielsweise nach Infektionen (7).

Weitere genetische Einflussfaktoren neben HLA-B27 sind beispielsweise ERAP1 und der Interleukin-23-Rezeptor (8).

Welche Zellen genau an der Pathogenese der AS beteiligt sind, ist unklar. Aus Versuchen mit transgenen Ratten ist bekannt, dass wahrscheinlich T-Zellen und auch dendritische Zellen eine Rolle spielen, die TNF und andere Arthritis auslösende Zytokine produzieren.

Der Einfluss von TNF wird durch die Wirksamkeit von TNF- α -Inhibitoren bestätigt, die den Signalweg der Entzündung früh in der Kaskade unterbrechen. Ein weiteres wichtiges Zytokin ist das IL-23, das beispielsweise von Makrophagen ausgeschüttet wird. IL-23 bewirkt eine Differenzierung von naiven CD4+ Th17-Zellen. Diese Zellen schütten IL-17 aus, ein Zytokin, das physiologisch an der Immunabwehr gegen verschiedene Pathogene beteiligt ist. Eine gestörte Th17/IL-17-Kontrolle konnte in chronischen Entzündungen und immunvermittelten Entzündungsstörungen nachgewiesen werden (9). Es gilt als ein wichtiger Mediator in vielen Entzündungskrankheiten, inklusive der SpA (8).

Zum Pathomechanismus, der zur Aktivierung der Zytokine wie IL-17 führt, existieren verschiedene Hypothesen. So könnte eine Veränderung in ERAP1 zu einer verlangsamten Faltung von HLA-B27 führen, die zu einer intrazellulären Signalantwort (Unfolded Protein Response) führt. In Makrophagen führt dies zu einer Sezernierung von IL-23, welches wiederum Th17-Zellen aktiviert und somit über IL-17 und andere Zytokine eine Entzündungsreaktion fördert (8). Eine andere Hypothese geht davon aus, dass durch eine Infektion mit Bakterien Antigene an der Zelloberfläche präsentiert werden, die körpereigenen Peptiden ähneln und so eine Autoimmunreaktion auslösen, an der beispielsweise T-Lymphozyten beteiligt sind. Eine letzte Hypothese zum Pathomechanismus von HLA-B27 geht davon aus, dass durch eine Dimerisierung der schweren Ketten des exprimierten HLA-B27 proinflammatorische T-Lymphozyten und natürliche Killerzellen aktiviert werden (8).

Unklarheit besteht auch bezüglich der Mechanismen, die zu Knochenläsionen und Ankylose führen. Ein mechanischer oder ein andersartiger Stress, könnte die Entzündung auslösen, die über eine Ausschüttung von TNF zu einer Gewebszerstörung und Hemmung des Reparaturprozesses führt. Als zweiter Weg wird auch ein entzündungsunabhängiger Ablauf diskutiert, bei dem Signalkaskaden der knochenmorphogenetische Proteine (Bone Morphogenic Proteins) eine Rolle spielen, die an Knochenneubildung beteiligt sind (1).

Komorbiditäten

Eine der häufigsten Begleiterkrankungen bei AS-Patienten ist die Osteoporose (4, 10). Etwa 46 % bis 56 % der Patienten erkranken zusätzlich an Osteoporose oder Osteopenie (10). Zusammen mit der erhöhten Steifigkeit und Deformation der Wirbelsäule ist auch das Risiko für Wirbelfrakturen erhöht, von denen sich viele Patienten nicht vollständig erholen. Zudem kann dadurch der Grad der Kyphose verstärkt werden (10).

Auch kardiovaskuläre Erkrankungen sind mit der AS assoziiert. Die kardiovaskuläre Mortalität ist um 20 % bis 40 % erhöht, ebenso wie die Arteriosklerose-Prävalenz (4). Männliche AS-Patienten haben eine höhere Rate an Myokard-Infarkten. In einer norwegischen Studie hatten AS-Patienten einen ersten Koronararterien-Bypass in einem signifikant jüngeren Alter als nicht an AS erkrankte Teilnehmer (10).

Diagnose und Einteilung der Krankheitsstadien

Diagnose

Eine frühe Diagnose der AS und ein früher Therapiebeginn sind essentiell für eine gute Prognose der Erkrankung. Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie werden hierzu heutzutage vor allem die ASAS-Kriterien verwendet, aber auch die modifizierten New-York-Kriterien werden für eine definitive AS-Diagnose herangezogen (4).

Die modifizierten New-York-Kriterien von 1984 (11) sind spezifisch für die AS entwickelt worden und fokussieren sich hauptsächlich auf den Rückenschmerz und den Grad der Entzündung bzw. der Verknöcherung. Dabei wird die Sakroiliitis wie in Tabelle 3-1 dargestellt nach Schwere bewertet. Nach den modifizierten New-York-Kriterien ist das Vorliegen einer bilateralen Sakroiliitis Grad II oder unilateral Grad III für die Diagnose der AS nötig. Neben diesem radiologischen Kriterium werden folgende klinische Zeichen begutachtet, von denen mindestens Eines gegeben sein muss:

- Schmerzen oder Steifigkeit im unteren Rücken, die länger als drei Monate bestehen und sich mit Bewegung verbessern, nicht jedoch durch Ruhe.
- Bewegungseinschränkungen der Lendenwirbelsäule in sagittaler und frontaler Ebene.
- Einschränkungen in der Brustkorb-Expansion in Relation zu den Normwerten für das jeweilige Alter und Geschlecht.

Da im Röntgenbild nur strukturelle Veränderungen sichtbar sind, die sich erst nach Jahren manifestieren, ist eine frühzeitige Diagnose einer axialen SpA noch im nicht-radiographischen Stadium (nr-axSpA) anhand dieser Kriterien alleine nicht möglich (2).

Tabelle 3-1: Bewertung der Sakroiliakalgelenke im Röntgenbild nach den Parametern der modifizierten New-York-Kriterien

Röntgenologischer Schweregrad der Sakroiliitis	Kriterien
Grad I	Normal, keine Veränderungen
Grad II	Minimale Sakroiliitis (geringe Sklerose, geringe Erosion, keine Gelenkspaltveränderung)
Grad III	Moderate Sakroiliitis (deutliche Sklerose, deutliche Erosion, Gelenkspaltverbreiterung oder Gelenkspaltverschmälerung)
Grad IV	Ankylose

Die ASAS-Kriterien wurden für die gesamte Gruppe der axSpA entwickelt, das heißt, dass sowohl Patienten mit als auch ohne radiographisch sichtbaren strukturellen Veränderungen der Sakroiliakalgelenke eingeschlossen sind. Somit kann also auch eine nr-axSpA erkannt werden, die möglicherweise in eine axSpA mit röntgenologisch sichtbaren Veränderungen, also eine AS, übergehen könnte. Die ASAS-Kriterien wurden eigentlich zum Zwecke der Klassifikation entwickelt, werden aber mangels Alternativen auch zur Diagnose eingesetzt. Sie kombinieren verschiedene klinische Labor- und Bildgebungsparameter und erlauben so eine frühe Diagnose vor dem Auftreten radiologisch sichtbarer Veränderungen (12).

Eingangskriterien sind die Präsenz von chronischen Rückenschmerzen von mindestens drei Monaten und ein Patientenalter unter 45 Jahre bei Beginn der Symptome. Ist dann entweder in der Bildgebung (Röntgen oder MRT) eine Sakroiliitis zu erkennen in Kombination mit mindestens einem weiteren Anzeichen für eine SpA oder ist der Patient HLA-B27 positiv und zeigt mindestens zwei weitere Symptome einer SpA kann von einer axSpA ausgegangen werden. Bei Erfüllen der modifizierten New-York-Kriterien, also einer röntgenologisch sichtbaren Veränderung, liegt eine AS vor (4).

Eine Sakroiliitis im Sinne der ASAS-Kriterien kann zusätzlich zu der Einschätzung nach den modifizierten New-York-Kriterien auch per MRT festgestellt werden (13). Im MRT sind auch akute Entzündungen darstellbar, wodurch eine frühere Diagnose möglich ist (14). Andere Anzeichen einer SpA, die in die ASAS-Kriterien einfließen sind neben dem entzündlichen Rückenschmerz, Arthritis, Enthesitis (z. B. der Ferse), Uveitis, Daktylitis, Psoriasis, IBD, ein gutes Ansprechen auf NSAR, HLA-B27 positiv, Familienanamnese für AS oder SpA und ein erhöhtes CRP (siehe Abbildung 3-1).

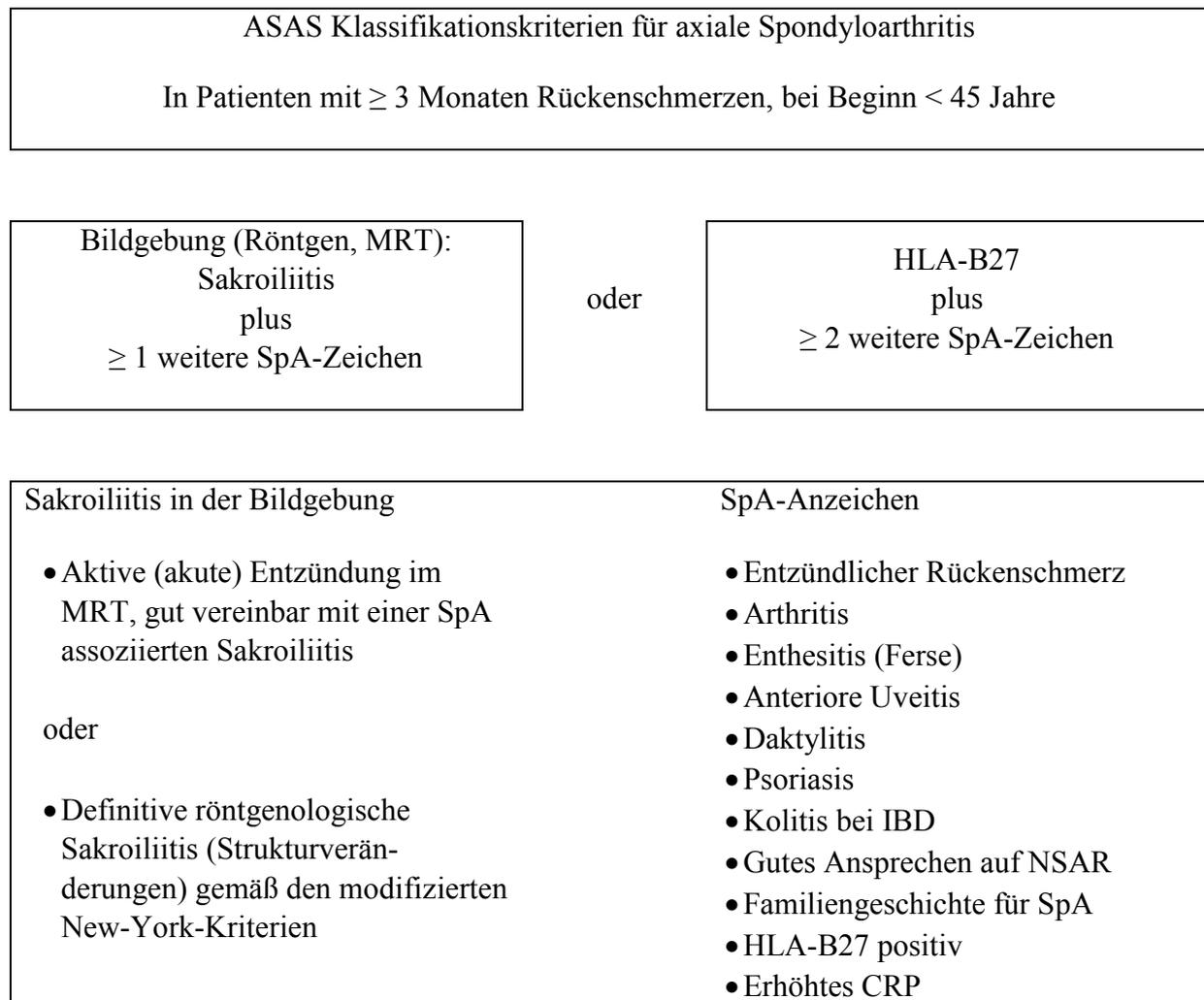


Abbildung 3-1: ASAS-Kriterien zur Klassifikation von axSpA (nach (13))

Klassifikation der Schweregrade

Die Beurteilung der Krankheitsschwere und -aktivität beruht neben den oben genannten Parametern wie dem Röntgen-/MRT-Nachweis einer Sakroiliitis, hauptsächlich auf Patientenangaben zur Symptomschwere, vor allem der Parameter Schmerz, Steifigkeit und Erschöpfung (15). Eine offizielle Einteilung der Schweregrade existiert nicht. Um Aktivität und Verlauf zu bewerten und zu dokumentieren werden verschiedene Scores eingesetzt (4).

BASDAI:

Der BASDAI erfasst die Krankheitsaktivität der Patienten. Er besteht aus sechs Fragen zu Fatigue, axialem und peripherem Schmerz, Steifigkeit und Enthesiopathie. Diese werden jeweils anhand einer VAS beantwortet, bei der der Patient auf einer Skala von 0 - 100 mm eine Angabe zum Schweregrad macht. Ein BASDAI Wert > 4 gilt als Indikator für eine aktive AS (4, 16).

ASDAS:

Der ASDAS ist ein Instrument zur Bewertung der Krankheitsaktivität. Der Score ist zusammengesetzt aus Fragen aus dem BASDAI zum Rückenschmerz, Gelenkschwellung und Dauer der Morgensteifigkeit sowie dem CRP und Bewertung des allgemeinen Krankheitszustandes aus Patientensicht (Patient Global Assessment). Er kann Werte zwischen null und zehn annehmen. Anhand des ASDAS kann gut zwischen hoher und niedriger Krankheitsaktivität unterschieden werden (4).

BASFI:

Der BASFI wird zur Bestimmung der körperlichen Funktionsfähigkeiten eines AS-Patienten verwendet. Er besteht aus zehn Fragen zu grundlegenden täglichen Funktionen wie Stehen und Bücken, die jeweils anhand einer VAS mit einer Skala von 0 – 100 mm beantwortet werden. Null steht hierbei für „keine Einschränkung“ oder „Bewegung war leicht“ und 100 mm auf der Skala bedeutet „Bewegung kann nicht ausgeführt werden“ (16). Ein hoher Wert entspricht demnach einer größeren funktionalen Einschränkung (17).

ASQoL:

Der ASQoL Questionnaire bewertet die krankheitsbezogene Lebensqualität von AS-Patienten anhand von 18 Fragen, die mit ja oder nein beantwortet werden. Er behandelt Bereiche wie den Einfluss von Schmerzen auf den Schlaf, Stimmung, Motivation, Aktivitäten des täglichen Lebens, Unabhängigkeit, Beziehungen und Sozialleben. Ein hoher Wert signalisiert eine schlechtere Lebensqualität (18).

BASMI:

Der BASMI ist eine Untersuchung, bei der der Arzt verschiedene klinische Werte erhebt, wie z. B. zervikale Rotation, Tragus-Wand-Abstand, lumbale Flexion, modifizierter Schober Test und Intermalleolarabstand (16). Je höher der Wert, desto stärker sind die Bewegungseinschränkungen durch die AS (17).

ASAS-IC und ASAS Response Kriterien:

Die ASAS-IC sind eine Kombination aus Fragen, die zur Bestimmung der Verbesserung des Krankheitszustandes vor allem in klinischen Studien eingesetzt werden (19). Sie setzen sich zusammen aus Fragen zur körperlichen Funktionsfähigkeit aus dem BASFI, Fragen zum Wirbelsäulenschmerz und Patient Global Assessment in der letzten Woche, jeweils bewertet anhand einer VAS und einer Bewertung der Entzündung, gemessen als Mittelwert aus mindestens zwei BASDAI-Fragen (Intensität und Dauer der Morgensteifigkeit) (16).

Anhand dieser Kriterien werden die ASAS Response Kriterien definiert. Um eine ASAS20 Response handelt es sich, wenn eine Besserung von 20 % oder mehr bzw. eine Verbesserung von 10 mm oder mehr auf einer VAS in drei von vier Domänen der ASAS-IC gemessen wird. Die vierte Domäne darf dabei keine Verschlechterung um 20 % oder mehr bzw. 10 mm oder mehr auf einer VAS erfahren. Analog verhält es sich bei der strengeren ASAS40 Response, bei der eine Verbesserung um 40 % oder mehr gemessen werden muss bzw. eine Besserung von 20 mm oder mehr auf einer VAS (16).

Als ein erweiterter ASAS-Score wird die ASAS5/6 Response verwendet. Dabei werden sechs Domänen bewertet: Schmerz, Patient Global Assessment, Funktion, Entzündung, Wirbelsäulenbeweglichkeit und CRP. Eine Verbesserung ist definiert als eine Besserung in fünf von sechs Domänen ohne Verschlechterung in der sechsten Domäne. Die nötige prozentuale Verbesserung wird vor dem Test festgelegt und liegt bei 20 % (16).

Obwohl sie für die Verwendung in klinischen Studien entwickelt wurden, empfiehlt die ASAS-Gruppe, die ASAS Response Kriterien auch zur Verlaufsdokumentation der Erkrankung zu nutzen, insbesondere unter Therapie mit TNF- α -Inhibitoren (16).

Krankheitslast

Die AS ist eine unheilbare, chronische Erkrankung, die sehr oft mit einer hohen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht.

Zur Mortalität von Patienten mit AS liegen wenig genaue Daten vor. Bei milden Verläufen der Krankheit scheint die Lebenserwartung nicht erheblich vermindert zu sein. Bei Patienten mit schweren Verläufen ist die Mortalität größer, vor allem durch Komorbiditäten, die das Herz-Kreislauf-System betreffen oder Nieren- und Atemwegserkrankungen (4).

Besonders die mit der Krankheit verbundenen Schmerzen und körperlichen Einschränkungen sind belastend. Weitere die Morbidität bestimmende Faktoren sind Müdigkeit und Erschöpfung, die mit der Höhe der Krankheitsaktivität und der psychischen Gesundheit assoziiert sind (4). Durch den Krankheitsbeginn im frühen Erwachsenenalter sind bereits junge Menschen betroffen und die Belastung durch die Krankheit dauert dadurch lange (20). Auf Grund der körperlichen Einschränkungen und Schmerzen durch die spinale Manifestation der Krankheit aber auch Manifestation in anderen Gelenken und Sehnenansätzen, sind AS-Patienten in ihrer Berufswahl und/oder -ausübung eingeschränkt (20). Sie sind öfter krankgeschrieben (6) und scheiden früher aus dem Arbeitsleben aus. Patienten, die aus dem Berufsleben ausgeschieden sind, berichten häufiger von einer geringeren Lebensqualität (10).

Auch in den Bereichen wie Mobilität, persönliche Hygiene, Ankleiden sowie Haushalt und Familienaktivitäten sind AS-Patienten eingeschränkt (10). Eine schwedische Studie zeigte auch eine erhöhte Anzahl von Arztbesuchen wegen Depressionen bei Patienten mit AS im Vergleich zur Gesamtheit der Patienten (21).

Die häufigsten Sorgen der Patienten betreffen vor allem die Steifigkeit, Schmerzen, Fatigue, Schlafprobleme, Aussehen, zukünftiger Verlauf und Nebenwirkungen der Medikamente (6, 20). Die meisten Funktionseinschränkungen treten früh, nämlich innerhalb der ersten zehn Jahre auf (10).

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind erwachsene Patienten mit einer aktiven AS, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben (22).

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 AS ist eine chronische, progressive Erkrankung, die mit einem entzündlichen Rückenschmerz einhergeht. Es sind vor allem die Sakroiliakalgelenke und/oder die Wirbelsäule vom Entzündungsgeschehen betroffen. Als Spätfolge wird häufig eine knöcherne Veränderung hervorgerufen. Eine frühzeitige Diagnose sowie eine schnell wirksame Therapie sind daher von großer Bedeutung um diese irreversiblen Symptome zu verhindern. Erste Krankheitsanzeichen treten meist vor dem 30. Lebensjahr auf (4). Aufgrund des Beginns im frühen Erwachsenenalters kann die Erkrankung Auswirkungen auf die Ausbildung, berufliche Perspektiven und soziale Beziehungen haben, die bei einer frühen Diagnose und Therapie verhindert werden könnten (23). Die ASAS-Gruppe und die EULAR haben für die Behandlung der AS in 2006 Empfehlungen (5) und in 2010 eine überarbeitete Version veröffentlicht (24). Laut den Empfehlungen soll die Behandlung der AS genau an den Patienten bzw. die Krankheit angepasst werden. So soll die Krankheitsmanifestation (axial, peripher, enthesär, extra-artikulär) bedacht werden. Des Weiteren fließen die Schwere der klinischen Symptome, des klinischen Befunds und prognostischer Indikatoren mit ein, zu denen Krankheitsaktivität, Entzündung, Schmerz, Funktion, Behinderung/Einschränkung und struktureller Schaden inklusive Hüftbeteiligung und Wirbelsäulendeformation zählen. Auch die Wünsche und Erwartungen des Patienten sind für die Therapiewahl von Bedeutung.

Die primären Therapieziele laut ASAS-Empfehlungen sind:

- die gesundheitsbezogene Langzeit-Lebensqualität zu maximieren
- eine Kontrolle der Symptome und der Entzündung zu erreichen
- die körperliche Funktionsfähigkeit zu erhalten
- strukturelle Läsionen zu verhindern

Weitere Ziele sind die Arbeits- und Erwerbsfähigkeit des Patienten sowie seine Teilnahme am sozialen Leben zu erhalten (4, 24). Eine Verbesserung der Endpunkte Funktion, Wirbelsäulenschmerz, Patient Global Assessment und Entzündung um 20 % im Vergleich zum Ausgangswert werden als ASAS20 Response Kriterien zur Kalkulation der Therapieantwort verwendet (16).

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten/Therapie der Erkrankung

Die AS ist eine potentiell schwere Erkrankung mit vielfältigen Erscheinungsformen. Ihre Behandlung erfordert einen multidisziplinären Ansatz unter Koordination eines Rheumatologen. Die optimale Behandlungsstrategie berücksichtigt eine Kombination aus nicht-medikamentösen und pharmakologischen Therapien (24). Die verwendeten Arzneimittel werden in Tabelle 3-2 dargestellt.

Laut den ASAS-Empfehlungen stellen vor allem Patientenschulung und regelmäßige Übungen eine Säule der nicht-pharmakologischen Therapie dar. Hierbei ist die überwachte Bewegungstherapie in der Gruppe oder einzeln, auf dem Trockenen oder im Wasser effizienter als zu Hause durchgeführte Übungen. Bei entsprechender Indikation können auch operative Maßnahmen an Hüfte und Wirbelsäule eingesetzt werden. Osteotomien sind jedoch erst im späteren Krankheitsstadium angezeigt, wenn eine Versteifung in hochgradiger Fehlstellung vorliegt (5, 24).

Auf Seiten der medikamentösen Therapie sind NSAR das Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung von Schmerzen und Steifigkeit bei der AS. NSAR inklusive Coxibe (selektive NSAR) werden über den gesamten Verlauf der Krankheit empfohlen. Vor allem das gastrointestinale Risiko sollte bei der Anwendung von nicht-selektiven NSAR bedacht und der Verlauf kontrolliert werden (5, 24). Im Falle der selektiven NSAR ist das kardiovaskuläre Risiko abzuklären (5). Es existieren Hinweise, dass eine kontinuierliche Gabe von NSAR die röntgenologische Progression der AS reduzieren kann (25).

Im Einzelfall können auch Analgetika wie Paracetamol oder Opioide bzw. opioid-ähnliche Medikamente in Betracht gezogen werden, wenn eine Behandlung mit NSAR nicht anschlügt oder kontraindiziert ist. Lokale Glukokortikoidinjektionen sind eine Behandlungsmöglichkeit bei vorliegender peripherer Arthritis oder Enthesitis. Ebenso wie bei den DMARDs ist hierfür jedoch kaum Evidenz für die Wirksamkeit vorhanden. Das DMARD Sulfasalazin ist lediglich zur Behandlung peripherer Arthritiden eine Option (5, 24).

Im Falle einer peripheren Arthritis oder Enthesitis wird zudem empfohlen, zunächst die Möglichkeiten der Glukokortikoidinjektionen und der Behandlung mit Sulfasalazin auszuschöpfen. Da DMARDs im Falle der axialen Arthritis nicht effektiv sind, ist bei dieser Form keine Vorbehandlung mit DMARD nötig.

Im Falle einer fortwährend hohen Krankheitsaktivität auch unter NSAR-Behandlung besteht als weitere Therapieoption der Einsatz von Biologika. Diese Substanzen hemmen verschiedene Zytokine in der Entzündungskaskade (4). Besonders Präparate, die TNF- α hemmen (TNF- α -Inhibitoren) werden jedoch erst empfohlen, wenn die Behandlung mit NSAR ohne Erfolg war oder kontraindiziert ist. Als Minimum wird hierbei eine Behandlungszeit von vier Wochen und der Einsatz von mindestens zwei verschiedenen NSAR empfohlen (26). Nach einer Patientenbefragung von Zochling et al. (2006) nehmen 71,4 % der AS-Patienten bereits seit mehr als vier Jahren NSAR und 57,3 % haben das Präparat während dieser Zeit wegen unzureichender Wirksamkeit oder Nebenwirkungen gewechselt (27).

Nach einem Zeitraum von mindestens zwölf Wochen wird die Krankheitsschwere bzw. der Behandlungserfolg beurteilt. Eine relative Veränderung des BASDAI von mindestens 50 % oder absolut von zwei (auf einer Skala von Null bis Zehn) werden als positiver Effekt gewertet und eine Expertenmeinung zu Gunsten der Fortführung der Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren sollte vorliegen (26).

Tabelle 3-2: Empfohlene Arzneimittel der ASAS-Empfehlungen und der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Behandlung der AS

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der AS
NSAR		
Nicht-selektive NSAR		
Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin Bayer®)	<ul style="list-style-type: none"> • 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 (28).
Arylpropionsäure-derivate (z. B. Ibuprofen (Ibuprofen AbZ®))	<ul style="list-style-type: none"> • 1.200 bis 2.400 mg/d • Maximale Einzeldosis 800 mg • Orale Einnahme 	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (29).
Arylessigsäure-derivate (z. B. Diclofenac (Diclac®))	<ul style="list-style-type: none"> • 50-150 mg/d verteilt auf 1-3 Einzelgaben • Orale Einnahme 	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (30).

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der AS
Anthranillesig- derivate (z. B. Etofenamat (Rheumon i.m. [®]))	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Ampulle (2 ml = 1000 mg Etofenamat) einmalig • Tief intramuskulär 	<p>Symptomatische Behandlung von starken Schmerzen bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und bei anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (31).
Indolessigsäure- derivate (z. B. Indometacin (Indo-CT [®]))	<ul style="list-style-type: none"> • 50 - 150 mg/d verteilt auf 1-3 Einzelgaben • Orale Einnahme 	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (32).
Oxicame (z. B. Piroxicam (Piroxicam-acis [®]))	<ul style="list-style-type: none"> • 1 x 20 mg/d • Orale Einnahme 	<p>Indiziert zur symptomatischen Behandlung von aktivierter Arthrose, rheumatoider Arthritis oder Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) (33).</p>
Pyrazolindione (z. B. Phenyl- butazon (Ambene [®]))	<ul style="list-style-type: none"> • Initial: 2 - 3 Tbl. pro Tag (entspricht 400 - 600 mg/d) • Folgend 1 - 2 Tbl. pro Tag (entsprechend 200 mg/d) • Orale Einnahme • Zur Kurzzeitanwendung (max. 1 W) 	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • akuten Schüben der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) <p>Die Anwendung von Ambene[®] Tabletten sollte grundsätzlich nur erfolgen, wenn andere therapeutische Maßnahmen, einschließlich anderer NSAR, unzureichend gewirkt haben. Angesichts der vielfältigen möglichen Nebenwirkungen und Interaktionen ist eine besonders strenge Indikationsstellung erforderlich (34).</p>
Selektive NSAR		
Coxibe (z.B. Celecoxib (Celebrex [®]))	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg/d, verteilt auf 1-2 Einzelgaben • Tageshöchstdosis 400 mg • Orale Einnahme 	<p>Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen), chronischer Polyarthrit (rheumatoide Arthritis) und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) (35).</p>
DMARD		
Sulfasalazin (z. B. Sulfasalazin- medac [®])	<ul style="list-style-type: none"> • 50 mg/kg KG • Orale Einnahme 	<p>Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthrit und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf NSAR angesprochen haben (36).</p>

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der AS
Glukokortikoide		
Glukokortikoide (z. B. Prednison (Prednison acis [®]))	<ul style="list-style-type: none"> Mittlere oder niedrige Dosis von 40 - 80 mg/d bzw. 10 - 40 mg/d oder 0,5 - 1 mg/kg KG/d bzw. 0,25 - 0,5 mg/kg KG/d Orale Einnahme 	<p>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 NSARs nicht angewandt werden können:</p> <ul style="list-style-type: none"> Spondarthritis (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (37).
Biologika		
TNF-α-Inhibitoren		
Etanercept (Enbrel [®])	<ul style="list-style-type: none"> 2 x 25 mg/W oder 1 x 50 mg/W Subkutan 	Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben (38).
Adalimumab (Humira [®])	<ul style="list-style-type: none"> 40 mg alle 2 W Subkutan 	Indiziert zur Behandlung der schweren aktiven AS bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben (39).
Infliximab (Remicade [®])	<ul style="list-style-type: none"> Induktions- und Erhaltungstherapie: 5 mg/kg KG (Initial: Infusion an d 0, W 2 und W 6; Erhaltungstherapie: alle 6-8 W) Intravenös 	Indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven AS bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (40).
Golimumab (Simponi [®])	<ul style="list-style-type: none"> 50 mg einmal pro Monat am selben Tag des Monats Bei Patienten mit > 100 kg KG, die nach 3 - 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, kann eine Erhöhung auf 100 mg einmal monatlich erwogen werden. Subkutan 	Angezeigt zur Behandlung der schweren, aktiven AS bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (41).
Certolizumab Pegol (Cimzia [®])	<ul style="list-style-type: none"> Initial 400 mg in 2 Injektionen zu je 200 mg in W 0, 2 und 4 Erhaltungsdosis 200 mg alle 2 W oder 400 mg alle 4 W Subkutan 	Angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver axialer Spondyloarthritis, einschließlich Erwachsener mit schwerer, aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSARs besitzen (42).

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der AS
IL-17A-Inhibitor		
IL-17A-Inhibitor (Secukinumab (Cosentyx®))	<ul style="list-style-type: none"> • 150 mg initial in W 0, 1, 2 und 3 danach als monatliche Erhaltungsdosis beginnend ab W 4 • Subkutan 	Angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (22).
d: day (Tag) h: hour (Stunde) KG: Körpergewicht Tbl.: Tablette(n) W: Woche Quelle: (4, 5)		

Bei der Behandlung einer aktiven AS sollte neben einer Verringerung der Morbidität auch eine Verbesserung der Lebensqualität das Ziel sein. Dies beinhaltet die Reduktion von Schmerzen, Steifigkeit und Fatigue. Ein weiterer bedeutender Faktor ist die Verhinderung von strukturellen Schäden. Eine frühe Diagnose und schneller Behandlungsbeginn trägt hierzu bei (4, 24).

Biologika im Vergleich zu konventionellen Therapien

Wirksamkeit

NSAR stellen die Therapie der ersten Wahl dar, um Schmerzen zu reduzieren und dadurch die Beweglichkeit und die Lebensqualität zu erhöhen. Die Wirkung kann innerhalb von 48 Stunden bei maximaler Dosis einsetzen. Die Effektivität der Behandlung kann nach zwei bis vier Wochen beurteilt werden. Periphere Schmerzen durch Enthesitis sprechen besser auf NSAR an als der Wirbelsäulenschmerz (4, 5). Es existieren Hinweise, dass eine kontinuierliche Gabe von NSAR eine radiologische Progression reduziert obwohl die Entzündung im MRT noch nachgewiesen werden kann (24, 25).

Bei Versagen oder unzureichender Wirksamkeit von NSAR sind TNF- α -Inhibitoren eine weitere Therapiemöglichkeit. Die Wirksamkeit der TNF- α -Inhibitoren ist gut belegt und die Wirkung setzt schnell ein. Die Inhibition von TNF- α bewirkt eine schnelle Verbesserung des Wirbelsäulenschmerzes, der Morgensteifigkeit sowie der Funktionsfähigkeit (4). Sie hat auch einen Effekt auf generelle Symptome wie Fatigue und verbessert die Lebensqualität. Auch die periphere Arthritis, Enthesitis und extraartikuläre Symptome wie Uveitis und Psoriasis sprechen gut auf die anti-TNF-Behandlung an. Obwohl die Entzündung der Sakroiliakgelenke und der Wirbelsäule im MRT-Bild reduziert wird, scheint allerdings die Knochenneubildung nicht verlangsamt zu werden. Ein Anteil von 20 % bis 40 % der Patienten zeigen zudem nur ein unzureichendes Ansprechen auf die TNF-Therapie (1, 8).

Sicherheit

Während der Langzeittherapie mit NSAR sind die aufgrund des unspezifischen Wirkmechanismus bestehenden Risiken (gastrointestinales Risiko und kardiovaskuläres Risiko) dieser Wirkstoffe in Betracht zu ziehen und gastrointestinale und kardiovaskuläre Vorbelastungen zu beachten (43).

Häufige Nebenwirkungen der TNF- α -Inhibitoren sind bakterielle oder Pilz-Infektionen (vor allem der oberen Atemwege) oder unerwünschte Reaktionen an der Injektionsstelle und anaphylaktische Reaktionen. Insbesondere bei den TNF- α -Inhibitoren muss eine Tuberkulose vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden (38-42). Auch die Bildung von Auto-Antikörpern gegen Biologika ist möglich. Biologika verfügen in der Langzeitbetrachtung jedoch im Vergleich zu konventionellen systemischen Therapien über eine überlegene Sicherheit und Verträglichkeit (2).

Lebensqualität

Zur Verbesserung der Lebensqualität unter NSAR-Therapie konnten keine Literaturangaben gefunden werden. In klinischen Studien mit Biologika konnte eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo anhand von SF-36- oder ASQoL-Werten gemessen werden (4, 44-46). Biologika werden bei Patienten verordnet, wenn diese zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie, wie den NSAR, angesprochen haben. Daher bieten sie auch nach Therapieversagen von NSAR eine Möglichkeit, die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu steigern.

Bedarfsdeckung durch Secukinumab

Secukinumab im Vergleich zu anderen Biologika

Ein Anteil von 20 % bis 40 % der Patienten spricht nicht oder nur unzureichend auf die Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren an (1). Daher besteht der Bedarf an Therapien mit einem anderen Wirkansatz. Secukinumab weist mit der Inhibition von IL-17A einen neuartigen Wirkmechanismus auf, der es erlaubt, das der AS zugrundeliegende Entzündungsgeschehen gezielt zu unterbrechen.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Secukinumab wurde anhand von patientenrelevanten Endpunkten wie die ASAS20 und ASAS40 Response, die BASDAI50 Response und der radiographischen Progression mittels mSASSS von Baseline zu Woche 104 in der MEASURE1-Studie bewertet. Patienten, die Placebo erhielten, wurden nach Woche 16 (wenn sie als Non-Responder eingestuft wurden) oder nach Woche 24 (alle übrigen Patienten, des Placebo-Arms) neu randomisiert und erhielten entweder 75 mg oder 150 mg Secukinumab bis zum Studienende.

Secukinumab zeigte in der MEASURE1-Studie eine hervorragende Wirksamkeit unter anderem in den Bereichen Wirbelsäulenschmerz, Morgensteifigkeit und Patient Global Assessment gemessen als ASAS Improvement Criteria. Sowohl TNF-naive Patienten als auch Patienten, die unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben (TNF-IR) profitierten von der Behandlung.

Tabelle 3-3: Ergebnisse für ASAS20 Response und ASAS40 Response der MEASURE1-Studie zu Woche 24

CAIN457F2305	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Placebo OR [95 %-KI] p-Wert ^a
	Secukinumab (150 mg)	Placebo	
ASAS Response zu Woche 24			
N	125	122	
Anzahl ASAS20 Responder (n(%))	69 (55,2)	23 (18,9)	5,52 [3,07; 9,90] < 0,0001
Anzahl ASAS40 Responder (n(%))	55 (44,0)	13 (10,7)	6,88 [3,47; 13,64] < 0,0001
ASAS Response zu Woche 24 – TNF-naive Patienten			
N	92	89	
Anzahl ASAS20 Responder (n(%))	58 (63,0)	21 (23,6)	5,56 [2,91; 10,64] < 0,0001
Anzahl ASAS40 Responder (n(%))	47 (51,1)	13 (14,6)	6,21 [3,03; 12,74] < 0,0001
ASAS Response zu Woche 24 – TNF-IR Patienten			
N	33	33	
Anzahl ASAS20 Responder (n(%))	11 (33,3)	2 (6,1)	7,73 [1,54; 38,75] 0,0129
Anzahl ASAS40 Responder (n(%))	8 (24,2)	0 (0,0)	-
N... Anzahl der Patienten OR... Odds Ratio a: Statistisch signifikant ab $p < 0,05$ Auswertung des FAS mit Non-Responder Imputation			

Unter Secukinumab konnte zu Woche 24 ein statistisch signifikant höherer Anteil an ASAS20 Respondern und ASAS40 Respondern beobachtet werden als unter Placebo, was eine Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere belegt (siehe Tabelle 3-3). In beiden Fällen wurden die Response-Raten bis Woche 104 aufrechterhalten (ASAS20 Responder zu Woche 104: 73,7 % und ASAS40 Responder zu Woche 104: 55,7 %).

Für die ASAS20 Response und die ASAS40 Response konnte die statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab zu Woche 24 sowohl bei TNF-naiven Patienten als auch bei Patienten, die zuvor unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren angesprochen haben (TNF-IR), beobachtet werden (siehe Tabelle 3-3). In beiden Fällen wurden die Response-Raten bis Woche 104 aufrechterhalten (ASAS20 Responder zu Woche 104: TNF-naiv:85,5 % und TNF-IR: 55,6 % und ASAS40 Responder zu Woche 104: TNF-naiv 69,6 % und TNF-IR: 44,4 %).

Tabelle 3-4: Ergebnisse für die BASDAI50 Response der MEASURE1-Studie zu Woche 24

CAIN457F2305	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Secukinumab (150 mg)	Placebo	Secukinumab vs. Placebo
			OR [95 %-KI] p-Wert ^a
BASDAI50 Response zu Woche 24			
N	125	122	
Anzahl BASDAI50 Responder (n(%))	47 (37,6)	16 (13,1)	4,13 [2,16; 7,91] < 0,0001
N... Anzahl der Patienten			
OR... Odds Ratio			
a: Statistisch signifikant ab $p < 0,05$			
Auswertung des FAS mit Non-Responder Imputation			

Auch bezüglich der Krankheitsaktivität zeigte sich unter Secukinumab 150 mg signifikante Verbesserungen zu Woche 24 im Vergleich zu Placebo. Gemessen wurde dies anhand der BASDAI50 Response (siehe Tabelle 3-4). Die signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität konnte bis zum Studienende zu Woche 104 beobachtet werden (BASDAI50 Response für Secukinumab 150 mg zu Woche 104: 56,3 %). Es handelt sich also um eine langanhaltende Verbesserung in den vom BASDAI abgefragten Parametern Fatigue, axialem und peripheren Schmerz, Steifigkeit und Enthesiopathien.

Da es sich bei der AS um eine fortschreitende, chronische Erkrankung handelt, bei der strukturelle Schäden an Gelenken und Wirbelsäule entstehen, ist die Verlangsamung oder Verhinderung des Fortschritts der Gelenkerosion, der Syndesmophytenbildung und der Versteifung ein wesentliches Therapieziel (4, 24). Das Ausmaß der Knochenneubildung an der Wirbelsäule wird im Röntgenbild sichtbar und über den mSASSS-Score gemessen. Bei diesem Score werden die Wirbelkörper-Vorderkanten der zervikalen (von der Unterkante des 2. Halswirbels bis zur Oberkante des 1. Brustwirbels) und von der lumbalen Wirbelsäule (Unterkante des 12. Brustwirbels bis zur Oberkante des Kreuzbeins) in einer lateralen Röntgenaufnahme begutachtet und die Veränderungen wie in Tabelle 3-5 dargestellt bewertet und zusammengerechnet. Die Summe aus zervikalen und lumbalen Score (jeweils 0 bis 36) ergibt den gesamt Score von 0 bis 72. Je höher der Score ist, desto größer sind die strukturellen Veränderungen.

Tabelle 3-5: Einteilung der Veränderungen der Wirbelvorderkanten im mSASSS-Score nach Creemers et al. (47)

Bewertung/Kategorie	Erscheinungsbild im Röntgen
0	Normal
1	Erosion, Sklerose oder Squaring (Eckenbildung)
2	Syndesmophyt
3	Überbrückung

Die Veränderungen des mSASSS werden in Tabelle 3-6 für die Patienten dargestellt, die von Woche 1 an 150 mg Secukinumab erhielten und für die Patienten, die zunächst Placebo erhielten und dann zu 150 mg Secukinumab randomisiert wurden.

Tabelle 3-6: Ergebnisse zur radiographischen Progression aus der MEASURE1-Studie gemessen am mSASSS

CAIN457F2305	Behandlungsgruppen	
	Secukinumab (150 mg)	Placebo → 150 mg Secukinumab ^a
mSASSS zu Woche 104		
N	86	45
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	9,63 (16,632)	9,60 (16,097)
Mittelwert zu Woche 104	9,92 (16,867)	10,04 (16,754)
Mittlere Veränderung (SD)	0,30 (1,935)	0,44 (2,092)
mSASSS Woche 104 – TNF-naive Patienten		
N	60	34
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	9,19 (16,142)	10,93 (17,250)
Mittelwert zu Woche 104	9,56 (16,142)	11,38 (18,000)
Mittlere Veränderung (SD)	0,37 (2,257)	0,46 (2,359)
mSASSS Woche 104 - TNF-IR Patienten		
N	26	11
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	10,64 (18,001)	5,50 (11,563)
Mittelwert zu Woche 104	10,77 (18,194)	5,91 (11,870)
Mittlere Veränderung (SD)	0,14 (0,819)	0,41 (0,944)
N'... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Model nicht berücksichtigt werden)		
SD ... Standardabweichung		
a: Patienten, die zunächst zu Placebo randomisiert wurden, wechselten zu Woche 16 oder Woche 24 in einen Secukinumab Arm		

Über die Studiendauer von zwei Jahren wurde für den Secukinumab-Arm eine radiographische Progression um 0,3 mSASSS-Punkte beobachtet. Dabei blieben mehr als 80 % der Patienten ohne jegliche Verschlechterung.

Bei Patienten, die zunächst Placebo erhielten, und erst zu Woche 16 oder 24 in einen Secukinumab Arm randomisiert wurden, zeigten eine Veränderung des mSASSS um 0,44 Punkte (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-7: Übersicht der mSASSS-Werte aus den Studien zur radiographischen Progression unter Biologika-Behandlung

Publikation	Behandlung	mSASSS-Wert	Durchschnittliche Veränderung des mSASSS nach 2 Jahren ^a
MEASURE1	Secukinumab (150 mg)	9,6 ± 16,6	0,3 ± 1,9
Van der Heijde (2008) (48)	Etanercept ^b (2 x 25 mg pro Woche)	16,0 ± 18,3	0,9 ± 2,5
	Kontrollgruppe (OASIS ^c)	14 ± 17,6	1,0 ± 3,2
Van der Heijde (2009) (49)	Adalimumab (40 mg)	19,8 ± 19,3	0,8 ± 2,6
	Kontrollgruppe (OASIS ^c)	15,8 ± 17,6	0,9 ± 3,3
Van der Heijde (2008) (50)	Infliximab (5 mg/kg KG)	17,7 ± 17,9	0,9 ± 2,6
	Kontrollgruppe (OASIS ^c)	15,8 ± 18,1	1,0 ± 3,2
Braun (2014) (51)	Golimumab (50 mg)	11,7 ± 16,4	0,9 ± 2,7
	Golimumab (100 mg)	13,5 ± 18,9	0,9 ± 3,9

a: gerundet auf die erste Nachkommastelle
b: Es liegen nur Daten zu Woche 96 vor.
c: OASIS = Outcomes in AS International Study, historische Kohorte ohne anti-TNF- α -Behandlung, Angaben stammen aus den jeweiligen Publikationen. Patienten wurden nur mit NSAR, Analgetika und Bewegungstherapie behandelt bzw. therapiert.

Bisherige Therapien konnten keine signifikante Verlangsamung der radiographischen Progression, gemessen am mSASSS, zeigen. In Studien mit den TNF- α -Inhibitoren Golimumab, Etanercept, Adalimumab und Infliximab wurde im Schnitt eine Steigerung des mSASSS-Scores um 0,8 bis 0,9 Punkte über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet (48-51). In diesen Studien wurden nicht mit Biologika behandelte Patienten aus der OASIS-Studie (Kohortenstudie) als Kontrolle herangezogen. Zwischen der Kontrollgruppe und den mit Biologika behandelten Patienten unterschied sich die durchschnittliche Veränderung des mSASSS nach zwei Jahren jedoch kaum (siehe Tabelle 3-7). Das Aufhalten oder die Reduktion der strukturellen Schäden sind wesentliche Therapieziele in der Behandlung der AS um die Langzeit-Lebensqualität der Patienten zu erhalten und die körperliche Funktion aufrecht zu erhalten (4, 24). Die Daten aus der MEASURE1-Studie legen somit dar, dass Secukinumab deutlich geringere radiographische Progressionsraten zeigte als vergleichbare Therapeutika in einer vergleichbaren Studienpopulation.

Die Wirksamkeit von Secukinumab konnte zudem sowohl bei anti-TNF naiven Patienten als auch bei Patienten, die zuvor unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren angesprochen haben (TNF-IR), gezeigt werden (22). Somit bietet Secukinumab eine neue Therapieoption sowohl anstelle eines TNF- α -Inhibitors, als auch nach Versagen oder bei Unverträglichkeit dieser Biologika.

Sicherheit

Bei TNF- α -Inhibitoren wurden in klinischen Studien bei 2 % bis 12 % der Patienten Antikörper gegen den jeweiligen Wirkstoff gefunden (38-42) . Im Gegensatz dazu wurde bei Secukinumab nur bei weniger als 1 % der Patienten eine Bildung von Antikörpern gegen Secukinumab beobachtet. Diese Antikörper waren in ungefähr der Hälfte der Fälle neutralisierend. Dies ging jedoch nicht mit einem Wirkungsverlust oder pharmakokinetischen Abnormalitäten einher (22).

Die Fachinformationen der TNF- α -Inhibitoren warnen vor der Möglichkeit von schwerwiegenden Infektionen wie z. B. Sepsis, Tuberkulose oder invasiver Pilzinfektionen, der Reaktivierung einer Hepatitis B oder der Demaskierung einer Herzinsuffizienz (38-42). Die unter Secukinumab in klinischen Phase-III-Studien am häufigsten gemeldeten UAW waren nicht schwerwiegende, milde bis moderate Infektionen der oberen Atemwege sowie Candidosen, die von den Prüfern als mild bis moderat in ihrer Ausprägung eingestuft wurden (22). Diese Infektionen waren nicht schwerwiegend und sprachen gut auf die Standardbehandlung an.

Lebensqualität

Patienten berichteten des Weiteren von einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bewertet anhand von FACIT-Fatigue, ASQoL und SF-36 Physical Component Summary. Diese Besserung bestand bis zum letzten bereits ausgewerteten Messpunkt in Woche 52 fort. Sie ging einher mit einem Rückgang der Entzündung im Sakroiliakgelenk und der Wirbelsäule, bestimmt anhand MRT und CRP-Werten (22). Es ist anzunehmen, dass sich eine Therapie mit Secukinumab somit positiv auf die Teilhabe am sozialen Leben oder gesundheitsökonomische Faktoren, wie z. B. die Reduktion von krankheitsbedingten Fehltagen oder krankheitsspezifischen Kosten auswirken wird.

Bei der Therapie mit TNF- α -Inhibitoren ist die Veränderung des mSASSS-Wert nach zwei Jahren vergleichbar mit dem strukturellen Krankheitsprogress einer TNF-naiven Kontrollkohorte (48-51). Secukinumab konnte hingegen zeigen, dass es die radiographische Progression der AS gemessen am mSASSS nach zwei Jahren minimiert hat und den strukturellen Krankheitsverlauf modifiziert. Somit ist Secukinumab das erste Biologikum, das dieses wichtige Therapieziel erreicht.

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.

Zur Berechnungen der Prävalenz und Inzidenz wurde eine GKV-Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben (52). Die Berechnungen basieren auf nicht gerundeten Zahlen. 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 (52)).

In den folgenden Abschnitten wird zunächst die Methodik der GKV-Routinedatenanalyse als Hauptquelle für die nachfolgenden Berechnungen beschrieben. Anschließend werden die Prävalenz und die Inzidenz der aktiven AS 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

Die HRI-Forschungsdatenbank enthält Krankenkassendaten von ca. 4 Millionen Versicherten, abhängig vom Studienjahr und Beobachtungszeitraum. Die Gesundheitsversorgung dieser Individuen wird durch die gesetzliche Krankenversicherung übernommen.

Die Datenbank beinhaltet Daten verschiedener Sektoren im Gesundheitswesen, wie die ambulante und stationäre Versorgung und den Arzneimittelsektor, und verfügt über detaillierte Informationen zum Ressourcenverbrauch und deren Kosten. Die HRI-Forschungsdatenbank enthält Daten von ungefähr 75 verschiedenen Krankenkassen (derzeit insgesamt ca. 120 in Deutschland). Die ca. 4 Millionen Versicherten in der Datenbank repräsentieren rund 4,8 % der deutschen Bevölkerung und 5,6 % der deutschen GKV-Bevölkerung. Die Forschungsdatenbank beinhaltet anonymisierte Daten des Ressourcenverbrauchs auf individueller Patientenebene. Der Datensatz entspricht den deutschen Bevölkerungsstrukturen nach Alter und Geschlecht (Struktur gemäß 31.12.2013/DESTATIS).

Charakteristika der Studienpopulation

- Für die Bestimmung der Prävalenz mussten Versicherte über den kompletten Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2014 beobachtbar sein, durften nicht verstorben sein oder die Krankenkasse gewechselt haben. Die Studienpopulation zur Bestimmung der Prävalenz umfasst 3.653.926 Patienten.
- Für die Bestimmung der Inzidenz mussten Versicherte über den kompletten Vorbeobachtungszeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2013 beobachtbar sein und durften auch im Inzidenzjahr 2014 nicht die Kasse gewechselt haben. Die Studienpopulation zur Bestimmung der Inzidenz umfasst 3.692.453 Patienten.
- Eingeschlossen wurden Versicherte mit einer gesicherten AS-Diagnose (ICD-10-GM M45* Ankylosierende Spondylitis). Seit der ICD-10 Fassung 2014 ist unter dieser Kodierung auch die Indikation nr-axSpA eingeschlossen. Somit ist nicht auszuschließen, dass ab 2014 auch Patienten erfasst werden, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch keine AS hatten. Auf Basis des ICD-10 GM Codes ist jedoch ab 2014 keine Trennung der Erkrankungen mehr möglich. Da ein gewisser Teil der nr-axSpA Patienten im Laufe der Erkrankung eine radiographische AS entwickelt und diese Progression potentiell auch im Kalenderjahr 2014 erfolgt sein kann, wird das Risiko einer Überschätzung der hier ermittelten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz als insgesamt gering eingestuft.

Auswertung

Es musste entweder eine Diagnose im Krankenhaussektor (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder zwei gesicherte Diagnosen im ambulanten Sektor dokumentiert sein. Die ambulanten Diagnosen mussten aus verschiedenen Quartalen des Beobachtungszeitraums stammen oder im gleichen Quartal von verschiedenen Ärzten gestellt worden sein. Für die Bestimmung der Prävalenz galt dies für den gesamten Zeitraum von 2011 bis 2014, für die Inzidenz nur für das Inzidenzjahr 2014.

- Versicherte mit Diagnose in 2014 und nicht in 2011 bis 2013: Inzidente Versicherte
- Versicherte mit Diagnose in 2011 bis 2014: Prävalente Versicherte

Prävalenz der AS

Die Prävalenz der AS wird als Punktprävalenz für den 31.12.2014 ermittelt. Patienten, die im Zeitraum von 2011 bis 2014 eine AS-Diagnose hatten, wurden identifiziert. Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, gelten auch Patienten mit einer Diagnose in den drei Jahren vor 2014 als prävalent. Die Berechnung basiert auf nicht gerundeten Zahlen und wurde mit Excel im Rahmen der Routinedatenanalyse durchgeführt (52). Die Prävalenz wurde in zwei Schritten hergeleitet (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Berechnung der Prävalenz der AS

Population	Zeitbezug ^a	Anzahl/Anteil	Quelle
Prävalenz der AS in der GKV	2011-2014	258.722/0,37 %	GKV-Routinedatenanalyse (52)
Prävalenz der AS in der dt. Gesamtbevölkerung	2011-2014	297.867/0,37 %	Kennzahlen und Faustformeln (53) Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 (Fortschreibung zum 30.06.2014) (54)

a: Die GKV-Datenanalyse erfolgte für das Jahr 2014. Die Hochrechnung auf alle GKV-Versicherten und auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte daher für das Jahr 2014.

1. Angaben zur Prävalenz der AS in der GKV

Von 3.653.926 Patienten waren 13.423 Patienten prävalent für AS (ICD-10-GM M45*). Somit wird eine Prävalenzrate von 0,37 % berechnet ($(13.423/3.653.926) \times 100 = 0,37 \%$).

In einer orientierenden Literaturrecherche, die in Abschnitt 3.2.6 beschrieben wird, konnten keine Vergleichswerte zur Prävalenz aus Deutschland identifiziert werden. Daher wurden Zahlen aus anderen europäischen Ländern herangezogen. Die Prävalenzrate lag zwischen 0,07 % und 0,26 % (55-59). In der Übersichtsarbeit von Dean et al. (2013) (60) werden Prävalenzraten zwischen 0,01 % und 0,37 % angegeben (siehe Tabelle 3-9). Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie hält in ihrer S3-Leitlinie eine Prävalenz für Deutschland zwischen 0,3 % und 0,5 % für wahrscheinlich (4). Der in der GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Wert von 0,37 % liegt damit in der Spanne der Literaturwerte. 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.

Tabelle 3-9: Übersicht der Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche zur Prävalenz der AS

Publikation	Land	Prävalenz [%]	
Bakland (2005) (59)	Norwegen	0,26	
Geirsson (2010) (58)	Island	0,13	
Hanova (2010) (55)	Tschechien	0,09	
Review von Dean (2013) (60)	Saroux (2005)	Frankreich	0,15
	Anagnostopopoulos (2010)	Griechenland	0,29
	Trontzas (2005)	Griechenland	0,24
	DeAngelis (2007)	Italien	0,37
	Adomaviciute (2008)	Litauen	0,01
Exarchou (2015) (56)	Schweden	0,18	
Sliwczynski (2015) (57)	Polen	0,07	

Da die GKV-Daten für das Jahr 2014 erhoben wurden, werden im Folgenden für die Hochrechnungen die Bevölkerungszahlen aus dem Jahr 2014 verwendet. Im Jahr 2014 waren 70.290.000 Menschen in einer GKV versichert. Es werden somit insgesamt 258.722 prävalente GKV-Versicherte berechnet ($((70.290.000/3.653.926) \times 13.423 = 258.722)$).

2. Angaben zur Prävalenz der AS in der deutschen Gesamtbevölkerung

Im Jahr 2014 waren 70.290.000 Bürger der Bundesrepublik Deutschland in einer GKV versichert, was 86,9 % der deutschen Gesamtbevölkerung entspricht. Somit ergibt sich für das Jahr 2014 eine Anzahl von 297.867 AS-Patienten in Deutschland ($((258.722/86,9) \times 100 = 297.867)$).

Angaben zu alters-, geschlechts- und gewichtsspezifischen Unterschieden der Prävalenz

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

In der GKV-Routinedatenanalyse wurde die gesamte AS-Population nach Alter und Geschlecht stratifiziert (52).

Tabelle 3-10: Prävalenzrate der AS in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht

Alter in Jahren	Weiblich	Männlich	Gesamt
0 bis 9	0,000 %	0,000 %	0,000 %
10 bis 19	0,018 %	0,016 %	0,017 %
20 bis 29	0,115 %	0,159 %	0,137 %
30 bis 39	0,270 %	0,359 %	0,315 %
40 bis 49	0,344 %	0,493 %	0,419 %
50 bis 59	0,457 %	0,618 %	0,538 %
60 bis 69	0,424 %	0,711 %	0,563 %
≥70	0,335 %	0,762 %	0,517 %
Gesamt	0,289 %	0,449 %	0,367 %

Wie in Tabelle 3-10 dargestellt sind mehr Männer als Frauen prävalent für AS. Bei Frauen ist in der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahre die Prävalenz am größten, während bei Männern die Prävalenz in der Altersgruppe ab 70 Jahren am größten ist (52).

Bei Betrachtung der Altersgruppen wird deutlich, dass Kinder unter neun Jahren keine AS haben. Die Prävalenz ist bei Versicherten unter 19 Jahren am geringsten und der Unterschied zwischen den Geschlechtern ist kaum vorhanden. Dieser Unterschied nimmt ab der Altersgruppe 20 bis 29 zu, bis im hohen Alter die Prävalenzrate bei Männern doppelt so hoch ist wie bei Frauen. Dies spiegelt den langen Krankheitsverlauf der AS wider. Laut Sieper et al. (2002) sind Männer zwei bis drei Mal mehr betroffen als Frauen (6), was die in der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Ergebnisse unterstützt.

Inzidenz der AS

Die Inzidenz der AS wurde in zwei Schritten hergeleitet. Die Berechnung basiert auf nicht gerundeten Zahlen und wurde mit Excel im Rahmen der Routinedatenanalyse durchgeführt (52).

Tabelle 3-11: Berechnung der Inzidenz von AS

Population	Zeitbezug	Anzahl/Anteil	Quelle
Inzidenz von AS in der GKV	2014	16.453	GKV-Routinedatenanalyse (52) Kennzahlen und Faustformeln (53)
Inzidenz von AS in der dt. Gesamtbevölkerung	2014	18.943	Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 (Fortschreibung zum 30.06.2014) (54) Kennzahlen und Faustformeln (53)

1. Angaben zur Inzidenz der AS in der GKV

Von 3.692.453 Patienten waren 866 Patienten inzident für AS (ICD-10-GM M45*). Somit wird eine Inzidenzrate von 0,024 % berechnet ($(866/3.692.453) \times 100 = 0,024 \%$).

In einer orientierenden Literaturrecherche konnten keine Vergleichswerte zur Inzidenz aus Deutschland identifiziert werden. Daher wurden Zahlen aus anderen europäischen Ländern herangezogen. In den zwei identifizierten Publikationen liegt die Inzidenz bei 0,0064 % (Tschechien) bzw. bei 0,0073 % (Norwegen) (55, 59). Jedoch musste in der Publikation von Hanova et al. (2010) (55) die Diagnose von einem Rheumatologen gestellt werden. Somit werden in dieser Studie weniger Patienten erfasst als in der GKV-Routinedatenanalyse. In der Publikation von Bakland et al. (2005) (59) wird die Inzidenz aus Daten von 1960 bis 1993 berechnet. Da sich in diesem langen Zeitraum sowohl die Diagnose (die modifizierten New-York-Kriterien wurden 1984 eingeführt) als auch das Bewusstsein für die Erkrankung geändert hat, ist die Inzidenz aus dieser Publikation für einen Vergleich ungeeignet.

Da die GKV-Daten für das Jahr 2014 erhoben wurden, werden im Folgenden für die Hochrechnungen die Bevölkerungszahlen aus dem Jahr 2014 verwendet. Somit ergibt sich für das Jahr 2014 eine Anzahl von 16.453 inzidenten AS-Patienten der GKV ($(70.290.000/3.692.453) \times 866 = 16.453$).

2. Angaben zur Inzidenz der AS in der deutschen Gesamtbevölkerung

Im Jahr 2014 waren 70.290.000 Bürger der Bundesrepublik Deutschland in einer GKV versichert, was 86,9 % der deutschen Gesamtbevölkerung entspricht. Im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse wurde berechnet, dass es 18.943 inzidente AS-Patienten im Jahr 2014 in der deutschen Gesamtbevölkerung gegeben hat ($(16.453/86,9) \times 100 = 18.943$).

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

In der GKV-Routinedatenanalyse wurde die gesamte AS-Population nach Alter und Geschlecht stratifiziert (52).

Tabelle 3-12: Inzidenzrate der AS in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht

Alter in Jahren	Weiblich	Männlich	Gesamt
0 bis 9	0,000 %	0,000 %	0,000 %
10 bis 19	0,008 %	0,004 %	0,006 %
20 bis 29	0,016 %	0,021 %	0,019 %
30 bis 39	0,024 %	0,025 %	0,025 %
40 bis 49	0,022 %	0,022 %	0,022 %
50 bis 59	0,038 %	0,030 %	0,034 %
60 bis 69	0,026 %	0,033 %	0,029 %
≥70	0,023 %	0,039 %	0,030 %
Gesamt	0,023 %	0,024 %	0,023 %

Ähnlich wie bei der Prävalenz ist die Inzidenzrate bei Männern höher als bei Frauen. Aus Tabelle 3-12 geht hervor, dass Kinder unter neun Jahren nicht inzident sind und die Inzidenzrate bei Jugendlichen von 10 bis 19 Jahren sehr gering ist. Bis zu einem Alter von 39 Jahren verläuft die Inzidenz bei Männern und Frauen ähnlich. In der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahren werden tendenziell mehr Frauen als Männer diagnostiziert während ab 60 Jahren mehr Männer eine Diagnose erhalten. Während die Inzidenzrate bei Frauen auf gleichem Niveau bleibt, steigt sie bei Männern stark mit dem Alter an.

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.

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 gleichbleibenden Prävalenz- und Inzidenzrate zwischen 2014 und 2020 gerechnet. Es ist somit mit keiner wesentlichen Zunahme der AS-Erkrankten für Deutschland zu rechnen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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	69.213 (25.364 bis 113.062)	60.118 (22.031 bis 98.204).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 Angaben zur Zielpopulation wurden im Rahmen einer GKV-Routinedatenanalyse ermittelt.

Herleitung der Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Fachinformation von Secukinumab beinhaltet Patienten:

- mit einer AS
- über 18 Jahre
- mit einer aktiven Erkrankung
- die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

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

1. Einschränkung der prävalenten AS-Patienten auf erwachsene Patienten mit aktiver AS
2. Einschränkung auf erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

Tabelle 3-14: Herleitung der Zielpopulation

Population	Zeitbezug ^a	Anzahl	Quelle
Prävalenz der aktiven AS bei Erwachsenen (HRI-Studienpopulation) ^b	2014	11.150	GKV-Routinedatenanalyse (52)
Prävalenz der aktiven AS bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (GKV-Versicherte)	2014	60.118 (22.031 bis 98.204)	Kennzahlen und Faustformeln (53) Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 (Fortschreibung zum 30.06.2014) (54)
Hochrechnung auf dt. Gesamtbevölkerung	2014	69.213 (25.364 bis 113.062)	GKV-Routinedatenanalyse (52) Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 (Fortschreibung zum 30.06.2014) (54)
a: Die GKV-Datenanalyse erfolgte für das Jahr 2014. Die Hochrechnung auf alle GKV-Versicherten und auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte daher für das Jahr 2014.			
b: Studienpopulation aus HRI-Forschungsdatenbank (siehe Abschnitt 3.2.3)			

1. Angaben zur Prävalenz der aktiven AS bei Erwachsenen

Aus der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Population zur Bestimmung der Prävalenz wurden die Patienten ermittelt, die auch eine AS-Diagnose in 2014 hatten. Es wird angenommen, dass Patienten, die in 2014 wegen AS behandelt wurden, eine aktive Erkrankung haben. Des Weiteren wurde die Population weiter auf erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) eingegrenzt. In der Studienpopulation wurden so 11.150 Patienten ermittelt.

2. Angaben zur Prävalenz der aktiven AS bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

Im diesem Schritt zur Herleitung der Zielpopulation wurde die Patientenzahl weiter eingeschränkt auf Versicherte, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben und somit mit Secukinumab behandelt werden können.

Tabelle 3-15: Herleitung der oberen und unteren Spanne der Zielpopulation

	Kriterien zum Einschluss der Patienten
Obere Spanne	eine NSAR-Verschreibung in hoher Dosierung im selben Quartal mit einer AS-Diagnose
Untere Spanne	eine Verschreibung eines für AS zugelassenen Biologikums

Obere Spanne: Verschreibung eines NSAR in hoher Dosierung

Laut den ASAS-Empfehlungen und der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie sollen Patienten vor dem Einsatz von Biologika zuerst mit zwei verschiedenen NSAR über einen Zeitraum von insgesamt 4 Wochen in der maximalen empfohlenen oder tolerierten Dosis behandelt werden (4, 26). Im Falle eines unzureichenden Ansprechens oder einer Unverträglichkeit von NSAR kann eine Secukinumab-Therapie begonnen werden.

Bei einer AS ist der Leidensweg vom Auftreten erster unspezifischer Krankheitszeichen bis zur Diagnose sehr lang (fünf bis zehn Jahre), da spezifische Symptome sich erst spät im Krankheitsverlauf zeigen (4, 5). Daher kann davon ausgegangen werden, dass AS-Patienten vom Auftreten erster unspezifischer Krankheitszeichen bis zur Diagnosestellung schon mindestens ein NSAR eingenommen haben, welches nur eine unzureichende Wirkung oder Unverträglichkeit zeigte. Zudem behandeln Patienten Schmerzindikationen wie z. B. die AS-bedingten Rückenschmerzen zum Krankheitsbeginn häufig selbst mit NSAR bevor sie einen Arzt konsultieren. Da viele NSAR nicht verschreibungspflichtig sind, können diese Präparate im Rahmen einer GKV-Routinedatenanalyse nicht aufgegriffen werden, sodass die Datenquelle hier limitiert ist. Zur Berechnung der oberen Spanne wurden daher die Patienten ermittelt, die in 2014 mindestens eine Verschreibung von NSAR in einer hohen Dosis erhalten haben und bei denen im selben Quartal die Diagnose M45* kodiert wurde. Dazu wurde nach Verschreibungen von allen für die AS zugelassenen NSAR (siehe Tabelle 3-2 und Quelle (52)) auf Basis von ATC-Codes gesucht. Die Suche wurde auf die Normgrößen eingeschränkt, mit denen NSAR für mindestens 14 Tage eingenommen werden konnten. Des Weiteren wurde auf die jeweils zwei höchsten Dosierungen eingeschränkt, um die Patienten zu identifizieren, die den ASAS-Empfehlungen entsprechen könnten. Ausgenommen war Etoricoxib, da die ASAS-Empfehlungen für diesen Wirkstoff nicht die höchste Dosierung zur Therapie einer AS empfehlen.

Eine Verschreibung von einem NSAR dieser Dosis und Packungsgröße und die Annahme, dass Patienten schon vor der Diagnosestellung mindestens eine NSAR eingenommen haben, welches nur unzureichend wirkte oder nicht verträglich war, legt einen Wechsel des Präparates nahe. Dieser Wechsel deutet darauf hin, dass Patienten auf ein NSAR (konventionelle Therapie) unzureichend angesprochen haben, sodass diese Patienten potentiell für eine Therapie mit Secukinumab in Frage kommen. Da hieraus nicht hervorgeht, warum der Wechsel erfolgte und dieser nur auf einer Annahme beruht, ist dieser Wert möglicherweise mit einer Überschätzung verbunden.

Da es andererseits nicht auszuschließen ist, dass der Patient nach einer früheren Unverträglichkeit gegenüber einem NSAR (z.B. Acetylsalicylsäure) selbstständig auf eine nicht verschreibungspflichtige Medikation mit Ibuprofen oder Diclofenac wechselt und diese mit oder ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt auf die empfohlene maximale Dosis steigert (z.B. 6 x 400 mg Ibuprofen), ist auch eine Unterschätzung der Zielpopulation bei dieser Berechnung nicht komplett auszuschließen.

Aufgrund der Limitation der Datenquelle, die die nicht verschreibungspflichtigen NSAR mit denen Patienten sich häufig selbst therapieren nicht abdeckt, wird jedoch davon ausgegangen, dass die Vorgehensweise zur Bestimmung der oberen Spanne, inklusive der Notwendigkeit mindestens einer Verschreibung eines NSAR der oben genannten Wirkstärken und Packungsgrößen, die Behandlungsrealität am angemessensten widerspiegelt.

Untere Spanne: Verschreibung eines Biologikums

Als untere Spanne wurden die Patienten ermittelt, die bereits ein zur Behandlung der AS zugelassenes Biologikum in 2014 erhielten. Biologika dürfen laut Zulassung erst nach Versagen von konventioneller Therapie wie den NSAR eingesetzt werden. Diese Patienten sind somit nach Definition Teil der Zielpopulation. Da es auch Patienten gibt, die ein Biologikum erhalten könnten aber noch keines verschrieben bekommen haben, ist dieser Wert mit einer Unterschätzung der realen Populationsgröße verbunden.

Für die obere Spanne wurde in der GKV-Routinedatenanalyse eine Zahl von 5.095 Patienten in der Stichprobe ermittelt. Für die untere Spanne konnten 1.143 Versicherte in der Stichprobe identifiziert werden. Es ergibt sich somit hochgerechnet eine Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von 60.118 in der GKV und eine Spanne von 22.031 bis 98.204 Patienten (MW: $(22.031 + 98.204)/2 = 60.118$).

3. Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Ausgehend von einem Anteil an GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 86,9 % im Jahr 2014 (Abschnitt 3.2.3) ergibt sich eine Spanne von 25.364 bis 113.062 AS-Patienten mit einem Mittelwert von 69.213 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung (MW: $(25.364 + 113.062)/2 = 69.213$).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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	60.118 (22.031 bis 98.204)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 AS 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 Basis der gemäß Zulassung in der Fachinformation für Cosentyx[®] definierten Zielpopulation beschrieben (22).

Zur Beschreibung der Epidemiologie (Prävalenz und Inzidenz) wurden zudem Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse herangezogen (52).

Zur Identifikation weiterer relevanter Quellen zur Prävalenz und Inzidenz wurde am 26.10.2015 eine händische Literaturrecherche in PubMed durchgeführt. Hierzu wurden die Suchstrings (ankylosing spondylitis[Title]) AND prevalence[Title] bzw. (ankylosing spondylitis[Title]) AND incidence[Title] verwendet.

Für die Suche nach der Prävalenz wurden 82 Treffer erzielt, wovon vier Publikationen und zwei Übersichtsarbeiten eingeschlossen wurden und 76 Treffer ausgeschlossen wurden. Die eingeschlossenen Treffer waren Bakland et al. (2005), Exarchou et al. (2015), Sliwczynski et al. (2015), Geirsson et al. (2010), Hanova et al. (2010) sowie das systematische Review von Dean et al. (2014), in dem sieben Studien zur Prävalenz in europäischen Ländern dargestellt wurden. Von diesen sieben Studien wurden zwei Studien aufgrund des Alters ausgeschlossen. Die Studien, deren Prävalenzraten zum Vergleich aus dem Review herangezogen wurden, waren von Saraux et al. (2005), Anagnostopopoulos et al. (2010), Trontzas et al. (2005), De Angelis et al. (2007) und Adomaviviute et al. (2008).

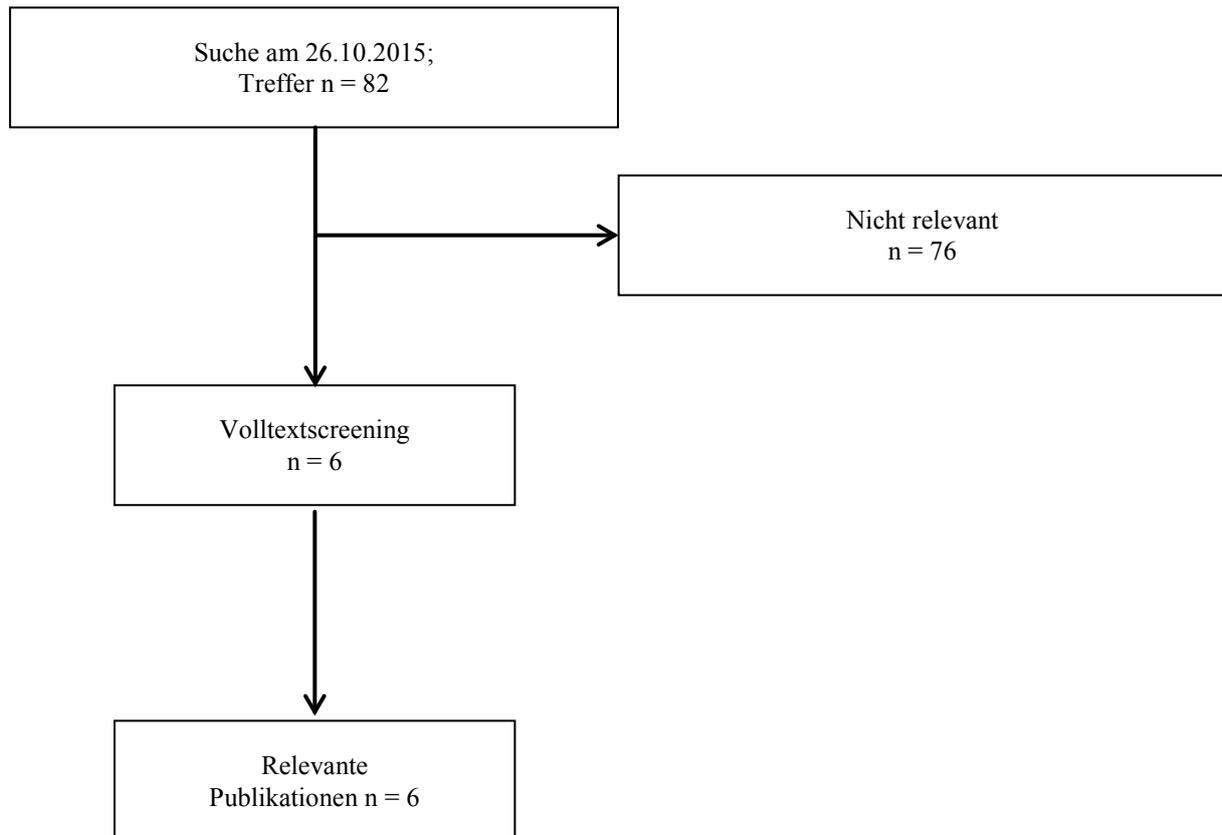


Abbildung 3-2: Flussdiagramm der orientierenden Literaturrecherche zur Identifizierung von Publikationen zur Prävalenz der AS

Die Suche nach der Inzidenz lieferte 38 Treffer von denen zwei Treffer eingeschlossen und 36 Treffer ausgeschlossen wurden. Die eingeschlossenen Treffer waren Hanova et al. (2010) und Bakland et al. (2005). In der Publikation von Bakland et al. wird die Inzidenz aus Daten von 1960 bis 1993 berechnet. Da sich in diesem langen Zeitraum sowohl die Diagnose (die modifizierten New-York-Kriterien wurden 1984 eingeführt) als auch das Bewusstsein für die Erkrankung geändert hat, ist die Inzidenz aus dieser Publikation für einen Vergleich jedoch im Nachhinein ungeeignet.

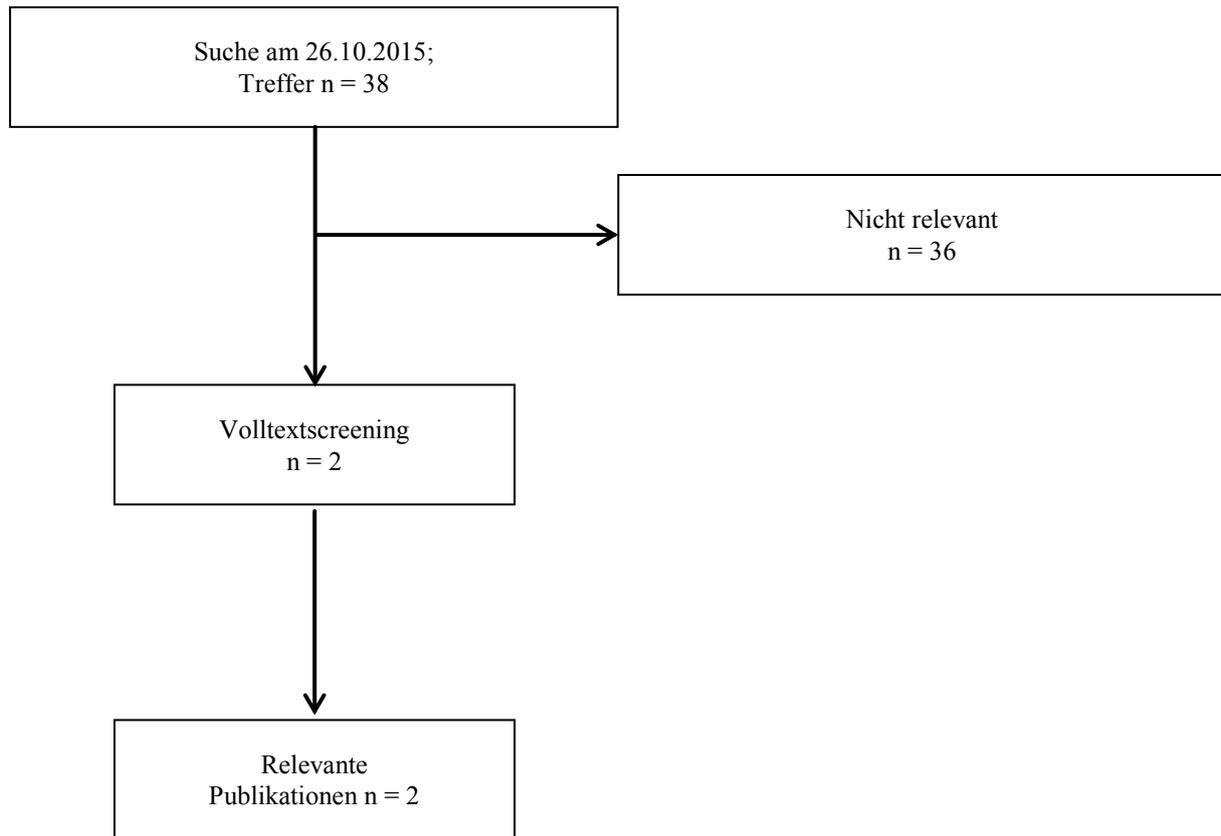


Abbildung 3-3: Flussdiagramm der orientierenden Literaturrecherche zur Identifizierung von Publikationen zur Inzidenz der AS

Der Einschluss erfolgte aufgrund der folgenden Bedingungen:

- Population: AS-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. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. Lancet. 2011;377(9783):2127-37.
2. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369(9570):1379-90.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(6):777-83.
4. Kiltz U, Braun J. Langfassung zur S3- Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen. 2013.
5. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2006;65(4):442-52.
6. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Annals of the rheumatic diseases. 2002;61 Suppl 3:iii8-18.
7. Taurog JD. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. Arthritis and rheumatism. 2007;56(8):2478-81.
8. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. Nature reviews Rheumatology. 2010;6(7):399-405.
9. Braun J, Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X. Emerging drugs for the treatment of axial and peripheral spondyloarthritis. Expert opinion on emerging drugs. 2015;20(1):1-14.
10. Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. J Rheumatol Suppl. 2006;78:4-11.
11. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis and rheumatism. 1984;27(4):361-8.
12. Sieper J, Rudwaleit M. Die ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) - diagnostisches Vorgehen und Therapie-Optionen bei einer häufig übersehenen Ursache von Rückenschmerz. ZFA - Zeitschrift für Allgemeinmedizin. 2005;81(2):65-70.

13. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
14. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(5):535-43.
15. Ward MM. Outcomes in ankylosing spondylitis: what makes the assessment of treatment effects in ankylosing spondylitis different? *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(suppl_3):iii25-iii8.
16. Zochling J, Braun J. Assessment of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S133-41.
17. The National Ankylosing Spondylitis Society. The Bath Indices - Outcome measures for use with ankylosing spondylitis patients. 2009.
18. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(1):20-6.
19. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS. 2009.
20. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S16-22.
21. Meesters JJ, Bremander A, Bergman S, Petersson IF, Turkiewicz A, Englund M. The risk for depression in patients with ankylosing spondylitis: a population-based cohort study. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(5):418.
22. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigen (Stand: 11/2015). 2015.
23. Keat A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Cornell T, MacKay K, Skerrett J, et al. Improving the treatment of ankylosing spondylitis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):1936-9.
24. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):896-904.
25. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(6):1756-65.
26. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the

- use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):905-8.
27. Zochling J, Bohl-Buhler MH, Baraliakos X, Feldtkeller E, Braun J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in ankylosing spondylitis - a population-based survey. *Clin Rheumatol*. 2006;25(6):794-800.
 28. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Aspirin® (Stand: 06/2014). 2014.
 29. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Ibuprofen AbZ 400/600/800 mg Filmtabletten (Stand: 01/2014). 2014.
 30. Hexal AG. Fachinformation Diclac® 25 mg magensaftresistente Tabletten Diclac® 50 mg magensaftresistente Tabletten (Stand: 12/2013). 2013.
 31. MEDA Manufacturing GmbH. Fachinformation Rheumon® i.m. (Stand: 03/2015). 2015.
 32. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Indo-CT 25/50 mg Hartkapseln Indo-CT 75 mg Retardkapseln (Stand: 11/2013). 2013.
 33. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Piroxicam acis® 20 mg (Stand: 01/2014). 2014.
 34. Recordati Pharma GmbH. Fachinformation Ambene® Tabletten (Stand: 11/2013). 2013.
 35. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation CELEBREX® 100 mg/200 mg Hartkapseln (Stand: 07/2014). 2014.
 36. medac GmbH. Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten (Stand: 09/2014). 2014.
 37. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednison acis® (Stand: 05/2014). 2014.
 38. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 25 mg Fertigspritze (Stand: 04/2015). 2015.
 39. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand: 03/2015). 2015.
 40. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 04/2015). 2015.
 41. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 06/2015). 2015.
 42. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung (Stand: 12/2014). 2014.

43. Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? Therapeutic advances in musculoskeletal disease. 2013;5(1):45-54.
44. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). Arthritis and rheumatism. 2005;52(2):582-91.
45. Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. Rheumatology (Oxford). 2007;46(6):999-1004.
46. Davis JC, Jr., Revicki D, van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. Arthritis and rheumatism. 2007;57(6):1050-7.
47. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. Annals of the rheumatic diseases. 2005;64(1):127-9.
48. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. Arthritis and rheumatism. 2008;58(5):1324-31.
49. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewe R, Maksymowych WP, Kupper H, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. Arthritis research & therapy. 2009;11(4):R127.
50. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 2008;58(10):3063-70.
51. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(6):1107-13.
52. Xcenda GmbH, Elsevier Health Analytics. Claims data analysis among patients with AS (ankylosing spondylitis) for the AMNOG value dossier in Germany. 2015.
53. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2015.
54. Statistisches Bundesamt. Fortgeschriebene Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011; Zensusdaten veröffentlicht am 10.04.2014. 2015 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 26.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

55. 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.
56. Exarchou S, Lindstrom U, Askling J, Eriksson JK, Forsblad-d'Elia H, Neovius M, et al. The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study. *Arthritis research & therapy.* 2015;17(1):118.
57. Sliwczynski A, Raciborski F, Klak A, Brzozowska M, Czeleko T, Kwiatkowska B, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in Poland and costs generated by AS patients in the public healthcare system. *Rheumatol Int.* 2015;35(8):1361-7.
58. Geirsson AJ, Eyjolfsdottir H, Bjornsdottir G, Kristjansson K, Gudbjornsson B. Prevalence and clinical characteristics of ankylosing spondylitis in Iceland - a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(3):333-40.
59. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis and rheumatism.* 2005;53(6):850-5.
60. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):650-7.

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 3-35 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-17 bis Tabelle 3-35 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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 [®])	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
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Etanercept (Enbrel [®])	Zielpopulation	Zweimal wöchentlich 1 x 25 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 [®])	Zielpopulation	Alle 14 Tage 1 x 40 mg s. c. (kontinuierlich)	Erhaltungstherapie 26,1 (1 à 40 mg)	1
Infliximab (Remicade [®])	Zielpopulation	Initialdosis in W 0, 2 und 6 5 mg/kg KG i. v. ^a Danach: alle 6 - 8 W ^b 5 mg/kg KG i. v. (kontinuierlich)	Erhaltungstherapie MW: 7,5 (Spanne: 6,6 - 8,7) ^b (à 5 mg/kg KG)	1
Golimumab (Simponi [®])	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
<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>				

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)
<p>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.</p> <p>b: Infliximab wird laut Fachinformation im Abstand zwischen 6 und 8 Wochen verabreicht, wodurch sich eine Spanne für die Anzahl der Behandlungstage pro Patient und Jahr ergibt.</p> <p>KG: Körpergewicht MW: Mittelwert W: Woche s. c.: subkutan i. v.: intravenös</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 beschriebene Zielpopulation. Da es sich bei der AS 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[®]) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (1).

Die laut Fachinformation empfohlene Dosis von Cosentyx[®] zur Behandlung der aktiven AS beträgt 150 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 (1). In der Erhaltungstherapie wird daher von zwölf Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen (2).

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).

Etanercept (Enbrel[®])

Enbrel[®] ist indiziert zur Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben (3).

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

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 schweren aktiven AS bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben (4).

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

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 schwerwiegenden, aktiven AS bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (5).

Die laut Fachinformation empfohlene Dosierung von Remicade[®] beträgt 5 mg/kg als intravenöse Infusion in Woche null, zwei und sechs und danach alle sechs bis acht Wochen im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren entfallen die Induktionsdosen und es werden 5 mg/kg im Abstand von sechs bis acht Wochen intravenös verabreicht (5). In der Erhaltungstherapie wird daher von 6,6 bis 8,7 Behandlungen (Mittelwert: 7,5 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).

Golimumab (Simponi[®])

Simponi[®] ist angezeigt zur Behandlung der schweren, aktiven AS bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. (6).

Zur Behandlung der AS 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 während der Erhaltungstherapie von zwölf Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung 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).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: 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 [®])	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)
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Etanercept (Enbrel [®])	Zielpopulation	Zweimal wöchentlich 1 x 25 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 (à 40 mg)
Infliximab (Remicade [®])	Zielpopulation	Initialdosis in W 0, 2 und 6 5 mg/kg KG i. v. ^a Danach: alle 6 - 8 W ^b 5 mg/kg KG i. v. (kontinuierlich)	Erhaltungstherapie: MW: 7,5 (Spanne: 6,6 - 8,7) ^b (à 5 mg/kg KG)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Golimumab (Simponi [®])	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)
<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>			
<p>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.</p> <p>b: Infliximab wird laut Fachinformation im Abstand zwischen 6 und 8 Wochen verabreicht, wodurch sich eine Spanne für die Anzahl der Behandlungstage pro Patient und Jahr ergibt.</p> <p>KG: Körpergewicht MW: Mittelwert W: Woche s. c.: subkutan i. v.: intravenös</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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 [®])	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
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 [®])	Zielpopulation	MW: 7,5 (Spanne: 6,6 - 8,7)	5 mg/kg	Die Angabe erfolgt für Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von 76,3 kg Erhaltungstherapie: 800,0 DDD (704,0 - 928,0 DDD) (amtliche DDD: 3,75 mg)
Golimumab (Simponi [®])	Zielpopulation	12	50 mg 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)
<p>a: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Behandlungstage und den Jahresdurchschnittsverbrauch während der Erhaltungstherapie.</p> <p>b: Es liegt nur eine amtliche DDD für die Indikation Psoriasis vor, jedoch nicht für die Indikation AS. Da die Dosierung bei der AS unterschiedlich ist, kann die amtliche DDD der Psoriasis nicht für die AS übernommen werden.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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 3-19 genannten Arzneimittel wurde mittels 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 (7). Für Secukinumab liegt nur eine amtliche DDD für die Indikation Psoriasis vor, jedoch nicht für die Indikation AS. Da die Dosierung bei der AS unterschiedlich ist, kann die amtliche DDD der Psoriasis nicht für die AS übernommen werden. Daher wurde für Secukinumab der Jahresdurchschnittsverbrauch in mg angegeben. Das Durchschnittsgewicht in der deutschen Bevölkerung liegt laut Mikrozensus 2013 bei 76,3 kg. Übereinstimmend mit der Angabe des Mikrozensus wird in der klinischen Studie MEASURE1 von Secukinumab ein Durchschnittsgewicht von 74,65 kg bis 77,7 kg angegeben. Daher wurde für Infliximab zur Berechnung der DDD ein mittleres Durchschnittsgewicht von 76,3 kg verwendet (8).

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 3-19 in zwei Schritten hergeleitet:

1. Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge pro Patient und Jahr (Jahresverbrauch)***Secukinumab (Cosentyx®)***

Tabelle 3-20: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Secukinumab

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

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr wurde die Anzahl Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge multipliziert (Tabelle 3-20).

Etanercept (Enbrel®)

Tabelle 3-21: 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 Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge multipliziert (Tabelle 3-21).

Adalimumab (Humira®)

Tabelle 3-22: 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 Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge multipliziert (Tabelle 3-22).

Infliximab (Remicade®)

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

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff
Infliximab (Remicade®) ^a	$76,3 \text{ kg} \times 5 \text{ mg/kg} = 381,5 \text{ mg}$ Mittelwert: $400,0 \text{ mg} \times 7,5 = 3.000,0 \text{ mg}$ Untere Spanne: $400,0 \text{ mg} \times 6,6 = 2.640,0 \text{ mg}$ Obere Spanne: $400,0 \text{ mg} \times 8,7 = 3.480,0 \text{ mg}$
a: Die kleinste Packungseinheit für Infliximab ist 100 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung.	

Da AS-Patienten bezüglich des Körpergewichts nicht von der Normalbevölkerung abweichen, wird für die gewichtsspezifische Dosierung von Infliximab mit dem vom Mikrozensus 2013 angegebenen Durchschnittsgewicht von 76,3 kg gerechnet (8). Für ein Körpergewicht von 76,3 kg wird eine Mindestmenge von 381,5 mg Infliximab zur Herstellung einer Lösung benötigt. Demzufolge ist die nächst größere Packung mit 400 mg zu wählen. Da der Rest einer angefangenen Packung laut Fachinformation innerhalb von 24 Stunden verwendet werden muss und die verbleibenden 18,5 mg im weiteren Therapieverlauf nicht weiter verwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden (Tabelle 3-23).

Golimumab (Simponi®)

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

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff
Golimumab (Simponi®)	$12 \times 50 \text{ mg} = 600,0 \text{ mg}$ $12 \times 100 \text{ mg} = 1.200,0 \text{ mg}$

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

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

Tabelle 3-25: Berechnung der DDD und Angabe der amtlichen DDD

Arzneimittel	amtliche DDD ^a	berechnete DDD ^b
Zu bewertendes Arzneimittel		
Secukinumab (Cosentyx [®]) ^c	nicht vorhanden	keine Angabe
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Etanercept (Enbrel [®]) 25 mg 50 mg	7 mg	2.582,5 mg/7 mg = 368,9 2.555,0 mg/7 mg = 365,0
Adalimumab (Humira [®])	2,90 mg	1.044 mg/2,90 mg = 360,0
Infliximab (Remicade [®]) ^d	3,75 mg	Mittlere Dosis: 3.000,0 mg/3,75 = 800,0 (untere Spanne: 2.640,0 mg/3,75 mg = 704,0 obere Spanne: 3.480,0 mg/3,75 mg = 928,0)
Golimumab (Simponi [®])	1,66 mg	600,0 mg/1,66 mg = 361,4 1.200,0 mg/1,66 mg = 722,9
<p>a: Die amtlichen DDD stammen aus der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation (7).</p> <p>b: Die berechneten DDD werden bis auf eine Nachkommastelle gerundet angegeben.</p> <p>c: Für Secukinumab gibt es in der Indikation AS keine amtliche DDD, daher kann keine berechnet werden.</p> <p>d: Infliximab wird laut Fachinformation im Abstand von 6 bis 8 Wochen verabreicht. Daher wird die DDD für diese Spanne sowie für den Mittelwert dargestellt.</p>		

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 für die Erhaltungstherapie berechnet. Für Infliximab wird die DDD jeweils für den Behandlungsmodus mit sechs Wochen Abstand und mit acht Wochen Abstand zwischen den Infusionen berechnet.

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

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-26: 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®)	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
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

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
Infliximab (Remicade®)	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
Golimumab (Simponi®)	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
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		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe online (Stand 09.12.2015) entnommen (9).

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 und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130 a Abs. 3a SGB V (9).

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®)

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 €

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 €

Damit ist die Bündelpackung mit 24 Fertigspritzen bzw. Durchstechflaschen die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt. 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. 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 oder -pens:

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 oder -pens:

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 € (Preismoratoriumsrabatt) = 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 € (Preismoratoriumsrabatt) = 4.357,70 €

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

Damit ist die Packung mit 5 Durchstechflaschen die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt. Da das Durchschnittsgewicht eines Erwachsenen bei 76,3 kg liegt (8), wird pro Behandlung pro Patient im Durchschnitt eine Packung mit 4 Durchstechflaschen (5 mg/kg Körpergewicht) benötigt. Die verbleibende fünfte Durchstechflasche mit dem nicht rekonstituierten Pulver ist bei 2 - 8°C drei Jahre haltbar und kann daher im weiteren Behandlungsverlauf verwendet werden.

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.

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 3-27 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 3-27: 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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx [®])	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	(1x vor Therapie)	Eventualposition
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Etanercept (Enbrel [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen (vor, während und nach der Behandlung)	(1x vor der 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/ Subpopulation A	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 der Therapie) 1x monatlich (1x nach der Therapie)	(1) 12 (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 ^a
Adalimumab (Humira [®])	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchungen (vor und während der Behandlung)	(1x vor der Therapie) 1x pro Jahr	(1) 1
Infliximab (Remicade [®])	Zielpopulation	Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	1x pro Behandlung	7,5 (6,6 – 8,7) ^b
Infliximab (Remicade [®])	Zielpopulation	Infusionskosten (Herstellung parenteraler Lsg. mit MAK)	1x pro Behandlung	7,5 (6,6 – 8,7) ^b
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 der Therapie) Vor jeder Infusion (1x nach der Therapie)	(1) 7,5 (6,6 – 8,7) ^b (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

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 ^a
<p>a: Behandlungen vor Therapiebeginn und nach Therapieende werden nur aufgelistet, aber nicht in den späteren Berechnungen berücksichtigt und stehen daher in Klammern.</p> <p>b: Infliximab wird laut Fachinformation im Abstand von 6 bis 8 Wochen verabreicht. Daher werden die Spanne sowie der Mittelwert dargestellt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 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).

Etanercept (Enbrel[®])

Bei einer Therapie mit Enbrel[®] sollten Patienten vor, während (einmal pro Quartal) und nach einer Behandlung auf Infektionen hin untersucht werden. Während der Erhaltungstherapie fallen somit 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 Tuberkuloseerkrankungen 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. Während der Erhaltungstherapie fallen somit 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 (10, 11). 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 Kosten zur Herstellung und Verabreichung einer Infusion fallen somit während der Erhaltungstherapie 7,5 mal pro Jahr (6,6 bis 8,7 mal, abhängig davon, ob Infliximab im sechs- oder achtwöchigen Rhythmus verabreicht wird) an.

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

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

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

Untersuchungen auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, sollen vor, während (vor jeder Infusion) und nach der Behandlung durchgeführt werden (5). Somit wird in der Erhaltungstherapie 7,5 mal pro Jahr (6,6 bis 8,7 mal, abhängig davon ob Infliximab im sechs- oder achtwöchigen Rhythmus verabreicht wird) auf Infektionen untersucht.

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. Während der Erhaltungstherapie fallen somit 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 Simponi® auf eine HBV-Infektion hin getestet werden und sollten vor und während der Behandlung (einmal pro Jahr) auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren untersucht werden (6).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-27 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 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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)	4,10
Differenzial-Blutbild (EBM: 32051)	0,40
GOT (EBM: 32069)	0,25
GPT (EBM: 32070)	0,25
Gamma-GT (EBM: 32071)	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) ^a	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)
Test auf HBV-Infektion ^b : HBs-Antikörper (EBM: 32617)	5,50
Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen: Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM: 01745)	21,98 (214 Punkte)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Test auf latente und aktive Tuberkulose, inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme ^b : 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 (EBM: 24211) ^c	58,00 0,92 (9 Punkte) 15,61 (152 Punkte) 4,52 (44 Punkte) Summe gesamt: 79,05
Infusionskosten: Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge – Infusionen ^d (EBM: 01510) Herstellung parenteraler Lsgn. mit MAK ^e	51,56 (502 Punkte) 71,00
<p>a: Bei Adalimumab (Humira[®]), Infliximab (Remicade[®]) und Golimumab (Simponi[®]) soll laut Fachinformation zusätzlich auf Tuberkulose getestet werden (4-6).</p> <p>b: Nur vor Therapiebeginn bei Etanercept (Enbrel[®]), Adalimumab (Humira[®]), Infliximab (Remicade[®]) und Golimumab (Simponi[®]) fällig (3-6).</p> <p>c: Das Durchschnittsalter von AS-Patienten liegt bei 49,8 Jahren, sodass die Spanne 6. bis 59. Lebensjahr gewählt wurde (12).</p> <p>d: Laut Fachinformationen sind alle Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde nach der Infusion mindestens 1 - 2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten.</p> <p>e: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Anlage 3 Teil 2 Nr.6 (10, 11).</p> <p>Lsgn = Lösungen MAK = monoklonale Antikörper</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 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, 3-6). 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 (13).

Geben Sie in Tabelle 3-29 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 3-27 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-28 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-13 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (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 in Tabelle 3-29 nicht berücksichtigt, da es sich bei der AS 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.

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe 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 [®])	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
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Etanercept (Enbrel [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen	4,60	276.542,80
Summe Etanercept (Enbrel [®])			4,60	276.542,80
Adalimumab (Humira [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	24,84	1.493.331,12
Adalimumab (Humira [®])	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebssuntersuchungen	21,98	1.321.393,64
Summe für Adalimumab (Humira [®])			46,82	2.814.724,76
Infliximab (Remicade [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	15,53 (13,66 - 18,01)	933.632,54 (821.211,88 - 1.082.725,18)
Infliximab (Remicade [®])	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebssuntersuchungen	21,98	1.321.393,64

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
Infliximab (Remicade [®])	Zielpopulation	Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	386,70 (340,30 - 448,57)	23.247.630,60 (20.458.155,40 - 26.967.131,26)
Infliximab (Remicade [®])	Zielpopulation	Infusionskosten (Herstellung parenteraler Lsgn. mit MAK)	532,50 (468,60 - 617,70)	32.012.835,00 (28.171.294,80 - 37.134.888,60)
Summe für Infliximab (Remicade [®])			956,71 (844,54 - 1.106,26)	57.515.491,78 (50.772.055,72 - 66.506.138,68)
Golimumab (Simponi [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	24,84	1.493.331,12
Golimumab (Simponi [®])	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	21,98	1.321.393,64
Summe für Golimumab (Simponi [®])			46,82	2.814.724,76
<p>a: Die Kosten für die Untersuchungen vor Therapiebeginn wurden in den Berechnungen nicht berücksichtigt, da es sich bei der AS 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.</p> <p>b: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zur Berechnung der Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt = 60.118 (Tabelle 3-13).</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-35 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 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16) 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

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Secukinumab

Tabelle 3-30: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Secukinumab

Wirkstoff	Packungs- inhalte (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
Secukinumab	3 x 2 x 150 mg	5.359,83	893,31	12	10.719,72

a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-26). 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 3-17 hergeleitet.

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapien*Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Etanercept*

Tabelle 3-31: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Etanercept

Wirkstoff	Packungs- inhalte (Anzahl Fertigspritze n 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
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 21.011,30

a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-26). 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 3-17 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 3-32: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Adalimumab

Wirkstoff	Packungs- inhalte (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	4.934,10	822,35	26,1	21.463,34

a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-26). 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 3-17 hergeleitet.

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von Adalimumab 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

Tabelle 3-33: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Infliximab

Wirkstoff	Packungs- inhalt [mg] ^a	Durch- schnitts- gewicht der Pati- enten [kg] ^b	Preis der Packung in Euro	benötigte Anzahl Packungen pro Behandlung ^c	Behand- lungen/ Jahr ^d	Arzneimittel- kosten pro Jahr und Patient in Euro ^d
Infliximab	500	76,3	4.357,70	0,8	7,5 (6,6 - 8,7)	26.146,20 (23.008,66 - 30.329,59)

a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-26).

b: Es wird das Durchschnittsgewicht der deutschen Bevölkerung aus dem Mikrozensus 2013 verwendet (8).

c: Die Angaben zur benötigten Anzahl Packungen pro Jahr wurden aus den Dosierungsschemata und der Anzahl an Behandlungstagen aus Tabelle 3-17 hergeleitet.

d: Da Infliximab zur Behandlung der AS in 6 bis 8 Wochen Abständen verabreicht wird, werden hier der Mittelwert und die Spanne dargestellt.

Da die Dosierung von Infliximab gewichtsspezifisch ist, wurden die Arzneimittelkosten basierend auf einem Durchschnittsgewicht von 76,3 kg berechnet (8). Zur Berechnung der Kosten wurde der Preis der wirtschaftlichsten Packung berücksichtigt und mit der benötigten Anzahl an Packungen pro Behandlung und der Anzahl an Behandlung pro Jahr multipliziert.

Die kleinste Packungseinheit für Infliximab ist 100 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung. Für ein Körpergewicht von 76,3 kg wird eine Mindestmenge von 381,5 mg pro Behandlung benötigt. Da der verbleibende Rest von 18,5 mg des rekonstituierten Infliximab-Pulvers im weiteren Therapieverlauf nicht weiter verwendet werden kann, muss ein Verwurf berücksichtigt werden, sodass pro Behandlung vier Durchstechflaschen mit insgesamt 400 mg Infliximab-Pulver benötigt werden. Die wirtschaftlichste Packung beinhaltet fünf Durchstechflaschen mit je 100 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung (siehe Abschnitt 3.3.3). Da die verbleibende fünfte Durchstechflasche mit dem nicht rekonstituierten Pulver bei 2 - 8°C drei Jahre haltbar ist, kann sie daher im weiteren Behandlungsverlauf verwendet werden. Pro Behandlung werden somit 0,8 Packungen à 5 Durchstechflaschen mit je 100 mg Pulver Infliximab zur Herstellung einer Infusionslösung benötigt.

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Golimumab

Tabelle 3-34: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Golimumab

Wirkstoff	Packungs- inhalte (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
Golimumab	3 x 50 mg oder ^c	5.007,28 oder ^c	1.669,09 oder ^c	12 oder ^c	20.029,08 oder ^c
	3 x 100 mg	5.849,08	1.949,69	12	23.396,28

a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-26). Die Preisangaben werden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.

b: Die Angaben zur benötigten Anzahl Fertigspritzen oder Injektoren pro Jahr wurden aus den Dosierungsschemata und der Anzahl an Behandlungstagen aus Tabelle 3-17 hergeleitet.

c: 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.

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.

Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr und für die Zielpopulation***Jahrestherapiekosten von Secukinumab (zu bewertendes Arzneimittel)***

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient des zu bewertenden Arzneimittels wurden die Arzneimittelkosten mit den zusätzlich notwendigen GKV-Kosten (Zusatzkosten) aus Tabelle 3-29 summiert. Die Berechnungen erfolgen nur für die Erhaltungstherapie, da es sich bei der AS um eine chronische Erkrankung handelt. Daher wurden Kosten, die vor der Therapie oder während der Induktionsphase anfallen, nicht berücksichtigt. 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. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten, die der GKV insgesamt entstehen, wurden die Kosten pro Patient mit der Patientenanzahl der Zielpopulation (60.118 Patienten) multipliziert.

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 der unteren Spannen unterschätzt und in der 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 und Certolizumab Pegol als direkte Konkurrenzprodukte zur Verfügung (siehe Angaben zu Versorgungsanteilen Abschnitt 3.3.6).

Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

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			
Secukinumab (Cosentyx [®]) ^b	Zielpopulation	AK: 10.719,72 ZK: keine Summe: 10.719,72	AK: 644.448.126,96 ZK: keine Summe: 644.448.126,96
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Patientenanzahl in der Zielpopulation 60.118 Patienten.			
b: Secukinumab Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 150 mg x 3 x 2 Fertigspritzen oder -pens			

Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden die Arzneimittelkosten mit den zusätzlich notwendigen GKV-Kosten (Zusatzkosten) aus Tabelle 3-29 summiert. Es werden nur Kosten für die Erhaltungstherapie dargestellt. 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.

Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

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	Zielpopulation	AK: 21.237,45 ZK: 4,60 Summe: 21.242,05	AK: 1.276.753.019,10 ZK: 276.542,80 Summe: 1.277.029.561,90
Etanercept (Enbrel [®]) ^b 50 mg	Zielpopulation	AK: 21.011,30 ZK: 4,60 Summe: 21.015,90	AK: 1.263.157.333,40 ZK: 276.542,80 Summe: 1.263.433.876,20

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Adalimumab (Humira [®]) ^c	Zielpopulation	AK: 21.463,34 ZK: 46,82 Summe: 21.510,16	AK: 1.290.333.074,12 ZK: 2.814.724,76 Summe: 1.293.147.798,88
Infliximab (Remicade [®]) ^d	Zielpopulation	AK: 26.146,20 (23.008,66 – 30.329,59) ZK: 956,71 (844,54 – 1.106,26) Summe: 27.102,91 (23.853,20 – 31.435,85)	AK: 1.571.857.251,60 (1.383.234.621,88 - 1.823.354.291,62) ZK: 57.515.491,78 (50.772.055,72 - 66.506.138,68) Summe: 1.629.372.743,38 (1.434.006.677,60 - 1.889.860.430,30)
Golimumab (Simponi [®]) ^e 50 mg	Zielpopulation	AK: 20.029,08 ZK: 46,82 Summe: 20.075,90	AK: 1.204.108.231,44 ZK: 2.814.724,76 Summe: 1.206.922.956,20
Golimumab (Simponi [®]) ^f 100 mg	Zielpopulation	AK: 23.396,28 ZK: 46,82 Summe: 23.443,10	AK: 1.406.537.561,04 ZK: 2.814.724,76 Summe: 1.409.352.285,80

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Patientenanzahl in der Zielpopulation 60.118 Patienten.

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. Da Infliximab zur Behandlung der AS in 6 bis 8 Wochen Abständen verabreicht wird, werden hier der Mittelwert und die Spanne dargestellt.

e: Arzneimittelkosten für Golimumab auf Basis der Packungen 50 mg x 3 Fertigspritzen oder Injektoren.

f: Arzneimittelkosten für Golimumab auf Basis der Packungen 100 mg x 3 Fertigspritzen oder Injektoren.

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 von der GKV zu versorgender Patienten innerhalb des Anwendungsgebietes, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, wurde in Abschnitt 3.2.4 mit 60.118 AS-Patienten (Spanne: 22.031 bis 98.204 Patienten) errechnet.

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. 4.029 Patienten nach fünf Jahren geschätzt.

Bei diesem Versorgungsanteil innerhalb der Zielpopulation wäre demnach von rund 3.501 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: trotz der frühen Manifestationen, die sich zu Beginn zumeist in Form von Rückenschmerzen äußern, und des chronischen Charakters der Erkrankung wird die Diagnose im Durchschnitt erst nach fünf bis zehn Jahren gestellt. Dies deutet auf eine Unterdiagnose hin (14). Eine fehlende Diagnose führt dazu, dass spezifische Therapien beispielsweise mit Biologika nicht eingeleitet werden können und AS-Patienten therapeutisch unterversorgt sind.

Zudem muss berücksichtigt werden, dass neben Secukinumab auch die anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien als Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Deswegen ist davon auszugehen, dass die Anzahl der in der Realität behandelten Patienten mit Secukinumab wesentlich kleiner ist als die Zielpopulation. Therapien wie NSAR, Glukokortikoide oder das krankheitsmodifizierende Antirheumatikum Sulfasalazin sind seit mehr als 20 Jahren etabliert und Ärzte verfügen über lange Erfahrung in der Anwendung dieser Therapien.

Als direkte Konkurrenzprodukte stehen den Ärzten in der Praxis seit mehreren Jahren die Biologika Etanercept (seit 2004), Infliximab (seit 2003), Adalimumab (seit 2006), Golimumab (seit 2009) und Certolizumab Pegol (seit 2013) zur Behandlung der aktiven AS zur Verfügung.

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.

Patientenpräferenz

Doward et al. (2003) berichten, dass die Schmerzsymptomatik einen Einfluss auf das alltägliche Leben der Patienten hat und die meisten Patienten große Ängste haben, ihre Unabhängigkeit aufgrund der Bewegungseinschränkung zu verlieren. Zudem wird berichtet, dass viele Patienten Zukunftsängste haben, da das Ausmaß der Krankheitsprogression ungewiss ist (15). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Reduktion der Krankheitssymptomatik, insbesondere der Schmerzsymptomatik und der entstehenden Bewegungseinschränkungen, besonders wichtige Therapieziele für AS-Patienten sind. Des Weiteren sollte das Fortschreiten der Krankheit reduziert oder gehemmt werden.

Da Secukinumab insbesondere auf die für die Patienten wichtigsten Domänen der Erkrankung eine sehr gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit zeigt (siehe 3.2.2), 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 Secukinumab-Patienten an den erwarteten behandelten Patienten wird mittelfristig (in den nächsten drei bis fünf Jahren) die folgende Entwicklung der Jahrestherapiekosten für Secukinumab erwartet.

Tabelle 3-37: Erwartete Jahrestherapiekosten für die GKV für die Secukinumab-Patientenanzahl

Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt (60.118 Patienten)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt für die erwartete Secukinumab-Patientenanzahl in 5 Jahren (3.501 Patienten)
Zielpopulation Summe: 644.448.126,96 €	Zielpopulation Summe: 37.529.739,72

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 (7).

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 Fertipen (Stand: 11/2015). 2015.
2. Novartis Pharma GmbH. Kalkulation der Injektion von Cosentyx®, Enbrel®, Humira®, Remicade® und Simponi®. 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. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2015.
8. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2014.
9. Lauer Fischer. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online. 2015 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 09.12.2015]; Abrufbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
10. Spitzenverband Bund der Krankenkassen, Deutschen Apothekerverband e.V. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015. 2015.
11. Spitzenverband Bund der Krankenkassen, Deutschen Apothekerverband e.V. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). 2009.
12. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2003;23(2):61-6.
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2015. 2015.

14. Sieper J, Rudwaleit M. Die ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) - diagnostisches Vorgehen und Therapie-Optionen bei einer häufig übersehenen Ursache von Rückenschmerz. ZFA - Zeitschrift für Allgemeinmedizin. 2005;81(2):65-70.
15. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2003;62(1):20-6.

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.

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 Fertigen 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.

Ein Effekt 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 Methotrexat 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 3-38 aufgeführt.

Tabelle 3-38: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Wichtige identifizierte Risiken		
<p>Infektionen und Infestationen</p>	<p>Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich</p>	<p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose; siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte sollte Cosentyx® mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>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).</p> <p>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).</p> <p>Die in klinischen Studien zur PsA und AS beobachteten Infektionsraten waren vergleichbar mit denen, die in den Studien zur Psoriasis beobachtet wurden.</p>
Neutropenie	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>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 x 10⁹/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.</p> <p>Die Häufigkeit des Auftretens von Neutropenie bei PsA und AS ist vergleichbar mit der bei Psoriasis.</p> <p>In seltenen Fällen wurde das Auftreten einer Neutropenie <0,5x10⁹/l (CTCAE-Grad 4) berichtet.</p>

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	<p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p> <p>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.</p> <p>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).</p>
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	<p>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 ist es 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.</p>

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	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung</p> <p><u>Morbus Crohn</u></p> <p>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.</p>
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	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung</p> <p><u>Impfungen</u></p> <p>Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Cosentyx® angewendet werden.</p> <p>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.</p> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p>Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Cosentyx® angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).</p>
Wichtige fehlende Informationen		
Fetale Exposition in utero	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>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.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	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 Management Plan 2015.
3. European Medicines Agency. EPAR - Cosentyx[®]. 2015.