

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixekizumab (Taltz®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben

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

Stand: 16.02.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
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	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	84
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	84
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	94

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien in der aufgeteilten Zielpopulation durch den G-BA	12
Tabelle 3-2: CASPAR-Kriterien zur Klassifizierung der Psoriasis-Arthritis	24
Tabelle 3-3: Berechnung der Prävalenz der Psoriasis-Arthritis	37
Tabelle 3-4: Prävalenzrate der Psoriasis-Arthritis in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht.....	38
Tabelle 3-5: Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche zur Inzidenz der Psoriasis-Arthritis	39
Tabelle 3-6: Fünf-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der aktiven Psoriasis-Arthritis in der deutschen Gesamtbevölkerung	40
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	42
Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und den Teilanwendungsgebieten A1 und A2	43
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-14: Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-15: Berechnung der DDD des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet A1 pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	73
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie im	

Teilanwendungsgebiet A2 pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	75
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilanwendungsgebiet A1 (pro Patient und insgesamt).....	77
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilanwendungsgebiet A2 (pro Patient und insgesamt).....	78
Tabelle 3-23: Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien	88
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	92

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der an der Pathogenese der Psoriasis-Arthritis beteiligten Zelltypen und Botenstoffe.	18
Abbildung 3-2: Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der genetischen Ätiologie zwischen der PsA und Psoriasis.	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bDMARD	Biologisches (biological) DMARD
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
CASPAR-Kriterien	Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis
CRP	C-reaktives Protein (C-reactive Protein)
csDMARD	Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD
DDD	Defined Daily Dose
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriasis Arthritis
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
HBs	Hepatitis B (Surface)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL	Interleukin
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
MDA	Minimale Krankheitsaktivität (Minimum Disease Activity)
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
p.o.	Per os
PAP	Patient Assessment of Pain
PASI	Psoriasis Area and Severity Index

PatGA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
PDE	Phosphodiesterase
PhGA	Physician's Global Assessment of Disease Activity
PsA	Psoriasis-Arthritis
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RANKL	Receptor-Activator Nuclear Factor Kappa B Ligand
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SJC	Swollen Joint Count
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
sPGA	Static Physician's Global Assessment
T _C	Zytotoxische T-Zelle
T _H	T-Helferzelle
TJC	Tender Joint Count
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
tsDMARD	Zielgerichtetes synthetisches (targeted synthetic) DMARD
VAS	Visuelle Analogskala
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Erweiternd zur Erstzulassung von Ixekizumab für die Plaque-Psoriasis im April 2016 erteilte die Europäische Kommission am 18. Januar 2018 die Zulassung für folgende neue Indikation:

Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben [1].

Im vorliegenden Dossier lehnt sich die Klassifizierung der DMARD in konventionelle synthetische (csDMARD), zielgerichtete synthetische (tsDMARD) sowie biologische DMARD (bDMARD) an die von Smolen et al. erarbeitete Nomenklatur an [2].

Die Zielpopulation der Indikation wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in folgende zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt [3-5]:

Teilanwendungsgebiet A1: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD angesprochen haben.

Das Teilanwendungsgebiet A1 umfasst solche Patienten, welche erstmalig für ein Biologikum in Frage kommen. Damit sind alle Patienten beinhaltet, welche auf ein csDMARD oder Apremilast unzureichend angesprochen haben und somit erstmalig für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in Frage kommen (für Details der ZVT, siehe Abschnitt 3.1.2).

Teilanwendungsgebiet A2: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit bDMARD angesprochen haben.

Das Teilanwendungsgebiet A2 beinhaltet also Patienten, welche bereits ein Biologikum erhalten haben und somit nicht mehr Biologika-naiv sind. Bei diesen Patienten soll keine Fortführung der unzureichenden Therapie erfolgen, sondern ein Wechsel auf ein anderes bDMARD stattfinden (für Details der ZVT, siehe Abschnitt 3.1.2).

Für das **Teilanwendungsgebiet A1** wurde Adalimumab als ZVT für die vorliegende Nutzenbewertung gewählt.

Für das **Teilanwendungsgebiet A2** lag keine Evidenz für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber jeglicher der vom G-BA festgelegten ZVT vor.

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).

Nach § 8 Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung (AM NutzenV) fand zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) und dem G-BA am 8. Januar 2015 ein Beratungsgespräch statt (Beratungsanforderung 2014-B-103). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 13. Februar 2015 festgehalten [3].

Ein zentraler Aspekt des Beratungsgesprächs war die Festlegung der ZVT, welche vom pU für den damals vorläufigen Indikationswortlaut beim G-BA wie folgt angefragt wurde:

„Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer aktiver PsA, die unzureichend auf eine Therapie mit nicht-biologischen DMARD ansprechen. Die Behandlung ist als Monotherapie oder in Kombination mit einem konventionellen DMARD vorgesehen.“

Die Festlegung der ZVT durch den G-BA für Patienten im obig formulierten, vorläufigen Anwendungsgebiet war gemäß Niederschrift wie folgt:

ein Tumornekrosefaktor alpha (TNF α)-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat [3].

Im Verlauf des klinischen Entwicklungsprogramms und des europäischen Zulassungsverfahrens sind im Vergleich des zum Zeitpunkt der Beratung angefragten und zum Zeitpunkt der Zulassung registrierten Anwendungsgebiets folgende Änderungen im Zulassungstext festzuhalten:

- Zum einen ist die Spezifizierung hinsichtlich einer moderat bis schweren PsA entfallen, da gemäß der aktuellen Sichtweise in medizinischen Fachkreisen eine derartige Spezifizierung für die Wahl der Therapie nicht mehr im Vordergrund steht [6, 7].
- Zum anderen wird im autorisierten Zulassungstext keine Eingrenzung auf nicht-biologische DMARD vorgenommen, sondern das Label schließt jegliche DMARD-Vortherapie ein. Darüber hinaus ist das unzureichende Ansprechen gegenüber jeglichen DMARD-Vortherapien um das Vorliegen einer Unverträglichkeit ergänzt.

Aus medizinischer Sicht sowie unter Berücksichtigung der „European League Against Rheumatism“ (EULAR)- und der „Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis“ (GRAPPA)-Empfehlungen zur Therapie der PsA haben die beiden zuvor genannten Abweichungen zwischen dem angefragten und dem aktuellen Zulassungstext keine Änderung der ZVT zur Folge: Tritt eine Unverträglichkeit gegen csDMARD auf, ist das Ansprechen auf csDMARD unzureichend, oder wurde deren Anwendung von Beginn an ausgeschlossen (also z.B. aufgrund bekannter Unverträglichkeit, einer axialen Manifestation oder ausgeprägten Enthesitis und Daktylitis), wird die Anwendung eines bDMARD empfohlen [6, 7].

Im September 2017 änderte der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA die ZVT, um der gesamten, potentiell durch das Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation Rechnung zu tragen [5]. Es wird hierbei eine Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilanwendungsgebiete (A1 und A2) vorgenommen, wie in Tabelle 3-1 gezeigt.

Tabelle 3-1: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien in der aufgeteilten Zielpopulation durch den G-BA

Vom G-BA festgelegte Teilanwendungsgebiete für die Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA
Teilanwendungsgebiet A1: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD angesprochen haben ^a .	Ein TNF- α -Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.
Teilanwendungsgebiet A2: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen haben ^b .	Wechsel auf ein anderes bDMARD (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.
bDMARD: biological DMARD; csDMARD: conventional synthetic DMARD; Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF- α : Tumornekrosefaktor alpha. ^a Patienten, welche auf ein DMARD (csDMARD oder Apremilast) unzureichend angesprochen haben und erstmalig für ein Biologikum in Frage kommen. ^b Patienten, welche bereits ein Biologikum erhalten haben.	

Die vom G-BA festgelegten ZVT Golimumab und Infliximab sind entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat anzuwenden [8, 9]; für Adalimumab und Etanercept liegt diesbezüglich keine Einschränkung vor [10, 11].

Für das **Teilanwendungsgebiet A1** folgte der pU mit der Wahl von Adalimumab der Festlegung des G-BA. Adalimumab ist für die Therapie der PsA zugelassen; es liegen umfangreiche klinische Daten und eine langjährige Erfahrung für Adalimumab vor [12]. Die zulassungskonforme Dosierung von Adalimumab eignet sich außerdem für den Vergleich der geprüften Dosierungsintervalle von Ixekizumab.

Für das **Teilanwendungsgebiet A2** lag keine direkt vergleichende Studie gegenüber einer der festgelegten ZVT vor. Auch die Durchführung eines indirekten Vergleichs war aufgrund fehlender Referenzstudien nicht möglich.

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 verwendeten Informationen wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA sowie der Neubewertung der ZVT durch den G-BA, den relevanten Fachinformationen und den GRAPPA- und EULAR-Empfehlungen entnommen.

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. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz®. [online]. Stand: Januar 2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 6. Februar 2018].
2. Smolen, J. S., van der Heijde, D., Machold, K. P., Aletaha, D., Landewe, R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 3-5.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-103. 2015.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. AW: Nachfrage zur Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beratungsanforderung 2017-B-138-z). 2017.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2017-B-138-z Ixekizumab zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis. 2017.
6. Coates, L. C., Kavanaugh, A., Mease, P. J., Soriano, E. R., Laura Acosta-Felquer, M. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment

Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) 2016; 68(5): 1060-71.

7. Gossec, L., Smolen, J. S., Ramiro, S., de Wit, M., Cutolo, M. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(3): 499-510.

8. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [online]. Stand: Juni 2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 3. Dezember 2017].

9. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. [online]. Stand: Februar 2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 3. Dezember 2017].

10. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. [online]. Stand: April 2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 3. Dezember 2017].

11. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen. [online]. Stand: März 2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 3. Dezember 2017].

12. Köhm, M., Behrens, F. Psoriasisarthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2017; 76(6): 495-503.

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.

Einleitung

Die PsA gehört zur Gruppe der seronegativen Spondyloarthropathien und ist eine chronische, systemisch-entzündliche Erkrankung des Bewegungsapparats. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten ist die PsA mit einem psoriatischen Befall der Haut und Nägel assoziiert.

Die PsA verläuft progredient und aggressiver, als lange Zeit angenommen. Nur wenige Patienten zeigen eine Remission, die Knochen- und Gelenkveränderungen sind zumeist irreversibel. Die Krankheit weist außerdem eine hohe interindividuelle Heterogenität auf. Klinische Manifestationen der PsA sind neben der peripheren Arthritis, die Enthesitis, Daktylitis und die entzündliche Beteiligung des Achsenskeletts sowie Haut- und Nagelveränderungen.

Die Anzeichen und Symptome der Patienten mit PsA äußern sich in der Regel als Schmerzen sowie Steifigkeit und Schwellung der betroffenen Gelenke bzw. der Sehnenansätze und Weichteile. Dies hat für die Patienten nicht nur funktionelle Einschränkungen zur Folge, sondern kann auch zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Gleichzeitig vorliegende psoriatische Läsionen der Haut oder Nägel können die physische und psychische Belastung weiter verstärken, oder auch für sich allein eine große Beeinträchtigung darstellen.

Für die Therapie der PsA existiert in Deutschland bislang keine Leitlinie, jedoch geben zwei internationale Fachgesellschaften (EULAR, GRAPPA) Therapieziele und Handlungsempfehlungen für adäquate Therapien heraus. Übergeordnete Therapieziele sind das Erreichen einer bestmöglichen Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität sowie die Verhinderung oder das Aufhalten von entzündungsbedingten Gelenkschäden. Wird die PsA dagegen nicht oder nur unzureichend behandelt, ist eine dauerhafte Schädigung der Gelenke mit dem damit verbundenen Funktionsverlust zu befürchten.

Seit Januar 2018 ist Ixekizumab in der Europäischen Union für die folgende neue Indikation zugelassen:

Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Bei Ixekizumab handelt es sich um einen rekombinanten, humanisierten, monoklonalen Immunglobulin G4-Antikörper, der spezifisch an das pro-inflammatorische Zytokin Interleukin (IL)-17A bindet und dieses neutralisiert [1].

Für weitere Details der pharmakodynamischen Eigenschaften von Ixekizumab, siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2.

In den folgenden Absätzen wird zunächst ein kurzer Überblick über Ätiologie und Risikofaktoren für die Entstehung der PsA sowie alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten gegeben. Im Anschluss daran werden die klinische Manifestation der PsA, Diagnostik und Behandlungsoptionen beschrieben.

Ätiologie der Psoriasis-Arthritis

An der Entstehung und Manifestation der PsA sind immunologische, genetische und umweltbezogene Faktoren beteiligt. Bei der PsA handelt es sich also um eine multifaktorielle Erkrankung, die in verschiedenen phänotypischen Ausprägungen auftritt [2].

IL-17A stellt im Zusammenspiel mit anderen Zytokinen einen wichtigen Mediator für das angeborene und adaptive Immunsystem dar. Es verbindet auf molekularer Ebene solche Prozesse, die aufgrund von Fehlregulationen zwischen angeborenem und adaptivem Immunsystem die Entzündung in Gelenken, Wirbelsäule, Entesen, Weichteilen und psoriatischen Hautläsionen auslösen bzw. unterstützen sowie in der Folge strukturelle Knochenumbildungen fördern.

Modell der Krankheitsentstehung einer Psoriasis-Arthritis

Gemäß der gegenwärtigen Hypothese zur Krankheitsentstehung werden initial durch das Zusammenwirken intrinsischer Faktoren - hierzu zählen genetische und immunologische Komponenten sowie Umweltfaktoren (z.B. Verletzungen der Haut oder Gelenke) - Zellen des angeborenen Immunsystems aktiviert. Diese sogenannten plasmazytoiden dendritischen Zellen produzieren den Botenstoff Interferon- α ; daraufhin werden myeloische dendritische Zellen aktiviert, die in die Lymphknoten einwandern und dort über IL-23 die Differenzierung von naiven T-Zellen in T-Helferzellen (T_H) und zytotoxische T-Zellen (T_C) induzieren [2, 3].

T-Helferzellen, darunter T_{H17} -Zellen, exprimieren verschiedene Entzündungsmediatoren einschließlich IL-17A/F. Bei Patienten mit PsA ist eine erhöhte Anzahl der IL-17A produzierenden Zellen in Synovialgewebe und -flüssigkeit der Gelenke, in psoriatischen Plaques und im Blut nachweisbar [4-8].

In den Gelenken verstärkt IL-17A die Expression von IL-6, IL-8 und der Matrix-Metalloproteinase-3 in Fibroblasten-ähnlichen Synoviozyten in vitro, und kann somit das Entzündungsgeschehen in den Gelenken unterhalten und zum Knorpelabbau beitragen [9]. Einhergehend mit der Aktivierung des Immunsystems zeigt sich in den Gelenken zudem eine Hyperproliferation der Fibroblasten-ähnlichen Synoviozyten, welche zu einer Verdickung der Synovialis, also der Gelenkinnenhaut, führt. Des Weiteren ist in der psoriatischen Synovialis die Expression des Receptor-Activator Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL) deutlich hochreguliert. Als Mitglied der TNF-Superfamilie induziert RANKL die Proliferation von Osteoklasten-Vorläuferzellen und schließlich die Differenzierung in Knochen-abbauende Osteoklasten [2]. Dies resultiert in einer erhöhten Knochenabsorption und führt schließlich zu einer destruktiven Arthritis [10]. Gleichzeitig kann an anderen Stellen des Knochengewebes auch eine Proliferation stattfinden. Dies bewirkt z.B. die Ausbildung von Syndesmophyten, eine besondere Form der Knochenneubildung, welche den Außenrand der Zwischenwirbelscheiben umbaut und so die Beweglichkeit der Wirbelkörper zueinander einschränkt. Eine weitere Form der Knochenneubildungen sind Enthesophyten, auch Sporne genannt.

Insgesamt führen die Prozesse des Knochenauf- und abbaus also zu einer Remodellierung der Knochen und entsprechender Verformung der Gelenke sowie Verknöcherung des Gelenkspalts. TNF- α und IL wie IL-17A spielen hierbei auf molekularer Ebene eine bedeutende Rolle in der Fehlregulation der Knochen-Homöostase [11].

In der Haut induziert IL-17A die Proliferation von Keratinozyten. Die Vermehrung der Keratinozyten ist eines der Hauptmerkmale der Psoriasis. Die Keratinozyten bilden antimikrobielle Peptide, Zytokine und Chemokine [3]. Diese antimikrobiellen Peptide und Chemokine wirken rückkoppelnd auf die Zellen des angeborenen Immunsystems und rekrutieren neutrophile Granulozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und weitere T-Zellen in die Dermis, sodass der Entzündungsprozess in der Haut weiter verstärkt wird bzw. sich erhält [12, 13].

In Endothelzellen fördert IL-17A zusammen mit weiteren Zytokinen die Aktivierung einer Reihe pro-angiogener Faktoren. Dies resultiert in einer verstärkten Vaskularisierung der psoriatischen Läsionen [14].

Viele der Schlussfolgerungen zu den molekularen und zellulären Mechanismen der Krankheitsentstehung wurden ausgehend von Ergebnissen aus in vitro und Tierstudien gezogen. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den menschlichen Organismus ist daher mit Vorsicht zu betrachten.

Abbildung 3-1 fasst das zuvor beschriebene, stark vereinfachte Modell zur Krankheitsentstehung der PsA schematisch zusammen.

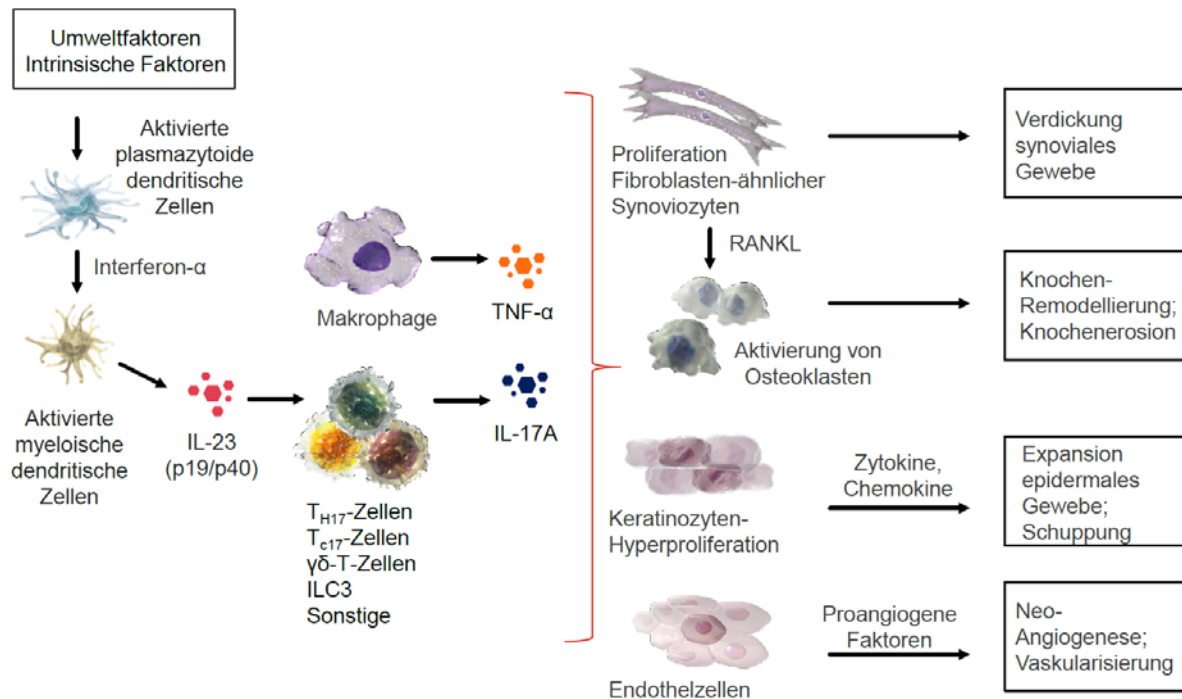


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der an der Pathogenese der Psoriasis-Arthritis beteiligten Zelltypen und Botenstoffe.

$\gamma\delta$ -T-Zellen: gamma-delta-T-Zellen; IL: Interleukin; ILC3: Typ 3 Lymphoidzelle; RANKL: Receptor-Activator Nuclear Factor Kappa B Ligand; T_C: zytotoxische T-Zelle; T_H: T-Helferzelle; TNF- α : Tumornekrosefaktor- α . Die Darstellung der beteiligten Zelltypen und Botenstoffe ist stark vereinfacht mit Fokus auf IL-17A-abhängige Prozesse. IL-17A wirkt hierbei in einem komplexen Zusammenspiel mit anderen Zytokinen, wie z.B. IL-23. Auto- und parakrine Rückkopplungsschleifen regulieren den Erhalt der Entzündungsreaktion. Neben den abgebildeten Zelltypen sind noch eine Vielzahl weiterer Zelltypen, wie z.B. Osteoblasten, an der Pathogenese beteiligt. Die Knochen-Remodellierung wird über Knochenerosion und gleichzeitige Knochenneubildung gesteuert.

Genetik der Psoriasis-Arthritis

Für die Entstehung und phänotypische Ausprägung der PsA sind neben fehlgesteuerten immunologischen Prozessen auch genetische Faktoren verantwortlich.

Wie Studien an Familien zeigten, tritt die PsA bei Angehörigen der Patienten ersten Grades mit einem 30 bis 55-fach erhöhten Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung auf [15-17]. Diese Beobachtung deutet auf eine stark ausgeprägte genetische Komponente für die Krankheitsentstehung hin.

Mittels Genkopplungsanalysen und genomweiter Assoziationsstudien wurden in der Vergangenheit eine Reihe von Genen identifiziert, die mit der PsA assoziiert sind, darunter TNF- α , bestimmte Zytokin-Subtypen und Human Leukocyte Antigen (HLA)-B*27 sowie -B*39 [18].

Einige der Suszeptibilitätsloci sind in ähnlichem Ausmaß mit der PsA und der Psoriasis assoziiert. Andere Loci sind hingegen entweder stärker mit der PsA oder mit der Psoriasis assoziiert. Dies illustriert einerseits zugrundeliegende genetische Gemeinsamkeiten dieser

beiden systemisch-entzündlichen Erkrankungen, aber auch ihre spezifischen Charakteristika und Ausprägungen.

Abbildung 3-2 zeigt eine Auswahl genetischer Risikofaktoren bzw. Suszeptibilitätsloci in der PsA im Vergleich zur Psoriasis.

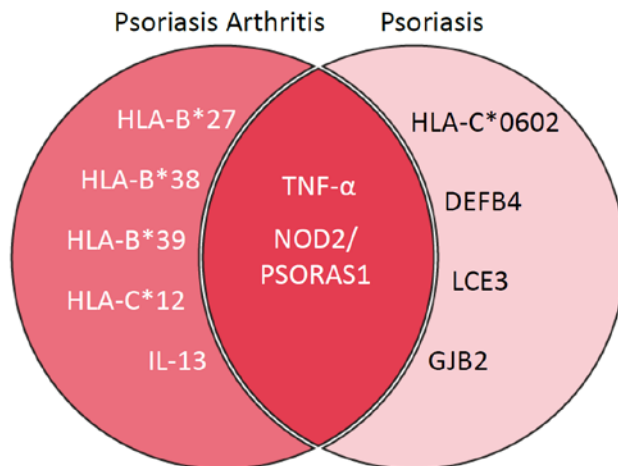


Abbildung 3-2: Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der genetischen Ätiologie zwischen der PsA und Psoriasis.

GJB2: Connexin-26; DEFB: Defensin, beta; HLA: Human Leukozyte Antigen; IL: Interleukin; NOD2: Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2; TNF- α : Tumornekrosefaktor alpha.

Die Zuordnung der Suszeptibilitätsloci zur PsA oder zur Psoriasis ist nicht absolut, sondern deutet eine höhere Assoziation mit der jeweiligen Erkrankung an. So zeigt der C*06 Locus eine höhere Assoziation mit psoriatischen Hautbefall und der HLA-B*27 Locus eine höhere Assoziation mit der muskuloskelettalen Komponente bei der PsA [18, 19].

Die Studienergebnisse zu Suszeptibilitätsloci sind oftmals heterogen, z.B. aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen. Auch die Komplexität der Erkrankung bedingt in Abhängigkeit des Untersuchungsansatzes teils inkonsistente Ergebnisse. Daher wird an dieser Stelle für ausführliche Diskussionen zu Suszeptibilitätsloci auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen [15, 17, 18, 20-22].

Weitere Risikofaktoren und Umweltfaktoren

Risikofaktoren, welche im Verdacht stehen, die Entstehung einer PsA zu begünstigen, sind die Adipositas und das Rauchen. Außerdem stellen für Patienten, die bereits an einer Psoriasis erkrankt sind, eine schwere phänotypische Ausprägung der Psoriasis, Grübchenbildung auf den Nägeln und eine Uveitis weitere Risikofaktoren für die PsA dar [23]. Auch die Lokalisation der psoriatischen Läsionen sind prognostische Faktoren für das Risiko, eine PsA zu entwickeln: eine intergluteale und perianale Lokalisation sowie ≥ 3 betroffene Areale gehen mit einem über zweifach erhöhten Risiko für eine PsA einher [24].

Zu den Umweltfaktoren, welche eine PsA Entwicklung entweder begünstigen oder gar auslösen können, gehören Traumata der Gelenke und Infektionen. Infektionen mit Gram-positiven Bakterien wurden mit der PsA in Verbindung gebracht, da sich aus den Blutseren von Patienten mit PsA auf eine höhere Streptokokken-Infektionsrate im Vergleich zu Patienten ohne PsA schließen ließ [24].

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Die PsA betrifft gleichermaßen Frauen und Männer, geschlechtsspezifische Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens sind nicht zu beobachten. Eine Ausnahme stellt die axiale PsA dar, welche ca. dreimal häufiger bei Männern als bei Frauen auftritt [25].

Die Erstmanifestation der Erkrankung zeigt einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr [25].

Klinische Manifestation und krankheitsspezifische Symptomatik

Das klinische Bild der PsA ist mannigfaltig und umfasst entzündliche Veränderungen der Gelenke, Wirbelsäule, Sehnen- sowie Bandstrukturen, zugehöriger Weichteile und in den meisten Fällen auch des Haut- bzw. Nagelgewebes.

Klinische Manifestation und Symptomatik bezogen auf Gelenke, Wirbelsäule, Sehnen- sowie Bandstrukturen

Die PsA wird nach Moll und Wright in folgende Subtypen eingeteilt [26]:

- Asymmetrische Oligoarthritis
- Symmetrische Polyarthritis
- Distale interphalangeale Arthritis
- Mutilierende Arthritis
- Spondylitis und/oder Sakroiliitis (Wirbelsäulenbeteiligung)

Die aufgeführten Manifestationsformen können nicht nur einzeln, sondern auch in Kombination sowohl zeitgleich als auch aufeinanderfolgend auftreten. So liegt z.B. bei einem Viertel bis zur Hälfte der Patienten sowohl eine periphere Arthritis als auch eine Spondylitis und/oder Sakroiliitis vor [27].

Von einer peripheren Arthritis, zu welcher die asymmetrische Oligoarthritis, symmetrische Polyarthritis, distale interphalangeale Arthritis und mutilierende Arthritis gehören, sind die überwiegende Mehrheit der Patienten betroffen.

Zusätzlich zur Beteiligung peripherer Strukturen kann die Wirbelsäule betroffen sein. Die axiale Manifestationsform beschreibt die Beteiligung der Wirbelgelenke und der

Iliosakralgelenke. Weniger als 10% der Patienten haben eine ausschließlich axiale Arthritis [28].

Neben der Arthritis ist bei jeweils bis zu der Hälfte der Patienten auch eine Enthesitis bzw. Daktylitis zu beobachten [29]. Die Enthesitis beschreibt eine Entzündung in der Übergangszone von den Kollagenfasern der Sehnen und Bänder zum Knochengewebe. Bei der Daktylitis handelt es sich um eine entzündliche Schwellung der Sehnen und Gelenke eines Fingers oder Zehs.

Die Entzündung der Gelenke, Wirbelsäule, Sehnen- sowie Bandstrukturen gehen für die Patienten mit Schmerzen, Druckempfindlichkeit und im weiteren Krankheitsverlauf mit Steifigkeit und Funktionseinschränkungen einher [27].

Die Auswirkung der PsA auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in einem späteren Absatz beschrieben.

Klinische Manifestation und Symptomatik bezogen auf Haut und Nägel

Über 90% der Patienten mit PsA weisen zusätzlich zur muskuloskelettalen Manifestation eine psoriatische Beteiligung der Haut bzw. Nägel auf [30].

Die Beteiligung der Haut zeigt sich typischerweise als psoriatischer Plaque, eine lokal begrenzte, erhabene und gerötete Hautstelle mit silbriger Schuppenbildung. Die am häufigsten von Plaques betroffenen Körperstellen sind die Streckseiten der Arme und Beine, Kopfhaut, Handrücken, Knie, der tiefe Rücken/Gesäß und Genitalbereich. Dementsprechend lassen sich Art und Ausmaß der Hautveränderungen bei der Psoriasis mit den drei Parametern Rötung (Erythem), Schuppung (Desquamation) und Verdickung der Haut (Induration) auch quantitativ beschreiben.

Die Nagelpsoriasis ist - ähnlich wie die Hautbeteiligung - bei ungefähr 80% der Patienten mit PsA zu beobachten [31-33]. Dieser Wert liegt deutlich höher als bei Patienten ohne Gelenkbeteiligung, und kann durch die enge anatomische Verbindung zwischen Nagelwurzel, Strecksehne über dem distalen Interphalangealgelenk und dem Periosteum erklärt werden.

Bei der Nagelpsoriasis sind vor allem das Nagelbett und die Nagelmatrix von pathologischen Veränderungen betroffen, die sich als Beschädigung der Nagelplatte auswirkt: Die Nägel können aufgesplittert, verdickt oder komplett zerstört sein. Die Nägel können außerdem Einbuchtungen (sogenannte Tüpfelnägel) oder gelbliche Verfärbungen (sogenannte Ölflecken) aufweisen [34, 35].

Weitere klinische Manifestationen und Symptome – Fatigue, Fieber und Uveitis

Da es sich bei der PsA um eine systemisch-entzündliche Erkrankung handelt, beschränkt sich die Entzündung nicht nur auf Gelenke, Wirbelsäule, Entesen, Haut bzw. Nägel, sondern kann auch weitere Organsysteme betreffen. So können Fatigue, Fieber und eine Uveitis die Folge der pathophysiologischen systemischen Entzündungsreaktion sein [32].

Laut einer kanadischen Studie an knapp 500 Patienten berichteten ca. die Hälfte der PsA Patienten über eine moderate Fatigue und ca. ein Viertel über eine schwere Fatigue [36].

Die Uveitis betrifft 1,5% bis 25% der PsA Patienten und ist charakterisiert durch akut gerötete und schmerzhaftige Augen, verbunden mit einer Beeinträchtigung des Sehvermögens [32].

Verlauf der Erkrankung und Komorbidität

Die PsA verläuft progredient und aggressiver, als lange Zeit angenommen. Nur wenige Patienten zeigen eine Remission. Die Krankheit weist außerdem eine hohe interindividuelle Heterogenität auf [33].

Zu Beginn der PsA Erkrankung sind die klinischen Manifestationen in der Regel mild und bleiben von den Patienten oftmals unbemerkt [32]. Bereits einige Monate nach Krankheitsbeginn können Erosionen in den Gelenken auftreten. Nach zwei Jahren ist bei knapp der Hälfte der Patienten mindestens eine erosiv-proliferative Veränderung in den peripheren Gelenken zu beobachten [33]. In einer prospektiven Kohorten-Studie an 87 Patienten zeigte sich, dass die mediane Zunahme betroffener Gelenke 0,42 pro Jahr beträgt [37].

Aufgrund des chronischen und progredienten Verlaufs führt die Erkrankung bei einem großen Anteil der Patienten zu einer fortschreitenden, irreversiblen Deformierung und Zerstörung der Gelenke, welche mit einer zunehmenden funktionellen Einschränkung sowie Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht. Ein Fünftel der Patienten entwickelt eine besonders zerstörerische, behindernde Ausprägung der PsA [33].

Von den Patienten mit gleichzeitig bestehender Haut- bzw. Nagelbeteiligung entwickelt sich bei ca. acht von zehn Patienten die Psoriasis vor der PsA; ca. 20-30% der Patienten mit Psoriasis erfahren im Verlauf ihrer Erkrankung eine Gelenkbeteiligung, wobei die Hauterscheinungen im Durchschnitt sieben bis zehn Jahre vor der Gelenkmanifestation auftreten [38, 39]. Bei ca. jeweils einem von zehn Patienten manifestieren sich Haut- und Gelenksymptome zeitgleich bzw. geht die Gelenkmanifestation dem Auftreten von psoriatischen Läsionen der Haut voraus [40].

Mehr als die Hälfte der Patienten mit PsA zeigen außerdem zumindest eine Begleiterkrankung, welche kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Augen-, Leber- und Nierenerkrankung sowie Angstzustände und Depressionen einschließen. In einer Studie an 611 Patienten mit PsA wurden die höchsten Prävalenzen (> 8%) in abnehmender Reihenfolge ihrer Häufigkeit für Bluthochdruck (37,1%), Fettleibigkeit (30,0%), Hyperlipidämie (20,7%), Depression / Angststörung (20,7%), Diabetes mellitus Typ 2 (12%), respiratorische Erkrankungen (11,2%), Krebserkrankung (9,2%), Autoimmunerkrankung (9,0%), neurologische Erkrankungen (8,4%) und kardiovaskuläre Erkrankungen (8,2%) beobachtet [41].

Verbunden mit der erhöhten Prävalenz für Begleiterkrankungen ist die PsA mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert [33]. So ist z.B. die kardiovaskuläre Mortalität für PsA- als auch für Psoriasis Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht [42-44].

Diagnosestellung und Messinstrumente

Diagnosestellung

Ziel ist, die PsA Erkrankung in einem möglichst frühen Stadium zu diagnostizieren, um rechtzeitig eine adäquate Therapie zu initiieren. Bei einer (zu) spät einsetzenden Therapie können bereits irreversible Schäden an Gelenken sowie Sehnen und Bandstrukturen vorliegen.

Da sich die PsA Erkrankung patienten-individuell sehr unterschiedlich manifestiert, und im frühen Stadium die Ausprägung der Anzeichen und Symptome tendenziell mild ist, ist die Diagnosestellung zu Beginn der Erkrankung erschwert [45]. Auch existieren bislang keine diagnostischen bzw. serologischen Tests, die eine PsA positiv anzeigen. Radiologische Untersuchungen unterstützen zwar die Diagnose, sind aber allein nicht ausreichend.

Um eine frühzeitige Detektion der PsA im dermatologisch-ambulanten Bereich zu erleichtern, wurde z.B. von Härle et al. ein PsA-Screening-Fragebogen, kurz GEPARD, für Patienten mit Psoriasis entwickelt (GEPARD-Fragebogen: GERman Psoriasis ARthritis Diagnostic questionnaire). Der Fragebogen enthält 14 Fragen, die der Patient ohne ärztliche Hilfe beantworten kann. Bei einem positiven Ergebnis aus dem Fragebogen kann der Patient dann z.B. an einen Rheumatologen für die Differentialdiagnose weitergeleitet werden [46].

Für die Differentialdiagnose der PsA stehen eine Reihe verschiedener Messinstrumente sowie Fragebögen und daraus abgeleiteter Klassifikationskriterien zur Beurteilung der PsA Erkrankung zur Verfügung [45]. Von den verfügbaren Klassifikationskriterien werden die CASPAR-Kriterien (CLASSification criteria for the diagnosis of Psoriatic ARthritis) sowohl in der klinischen Praxis als auch im Rahmen klinischer Studien herangezogen [39]. Sie erlauben die Differentialdiagnose der PsA mit einer Spezifität von 99% und einer Sensitivität von 91%. Ursprünglich wurden die CASPAR-Kriterien von GRAPPA entwickelt und im Jahr 2006 erstmals veröffentlicht [47].

Die Differentialdiagnose der PsA anhand CASPAR stützt sich auf klinische Untersuchungen, welche die entzündliche Gelenkerkrankung, psoriatische Hautläsionen, Nageldystrophien und Daktylitis, den Rheumafaktortiter und radiologische Befunde umfassen.

Tabelle 3-2 fasst die CASPAR-Kriterien zusammen, welche bei Erhebung der Diagnose abgefragt werden.

Tabelle 3-2: CASPAR-Kriterien zur Klassifizierung der Psoriasis-Arthritis

Kriterium	Beschreibung des Kriteriums	Punktwert
1	Psoriasis der Haut Aktuelles Vorliegen einer Psoriasis der Haut oder Kopfhaut (beurteilt durch einen Rheumatologen oder Dermatologen) ODER Anamnestisch bekannte Psoriasis (Angabe durch den Patienten, Hausarzt, Dermatologen oder Rheumatologen) ODER Positive Familienanamnese (Verwandter 1. oder 2. Grades) für Psoriasis	2 1 1
2	Psoriatische Nagelveränderung (aktuelle Nageldystrophie mit Onycholyse, Tüpfelnägel, Hyperkeratose)	1
3	Rheumafaktor-negativ (erhoben mittels Standardmethoden, z.B. ELISA)	1
4	Daktylitis (aktuell diagnostizierte oder frühere von einem Rheumatologen dokumentierte Daktylitis)	1
5	Radiologischer Nachweis juxtaartikulärer (gelenknaher) Knochenneubildung	1
Quelle: modifiziert nach [47]. Psoriasis-Arthritis klassifiziert als entzündliche Gelenkerkrankung (Arthritis, Spondylarthritis, Enthesitis) plus folgende Kriterien (1-5) mit einem Gesamtpunktwert von mindestens 3 Punkten.		

Nach den CASPAR-Kriterien liegt eine PsA dann vor, wenn eine entzündliche Gelenkerkrankung nachweisbar ist, und zusätzlich über die fünf CAPSAR-Kriterien (1-5) ein Gesamtscore von mindestens drei Punkten erzielt wird.

Zusätzlich zu den klinischen Symptomen und Bildgebungsbefunden, welche durch die CASPAR-Kriterien abgedeckt werden, können Patientenberichte, Laborparameter wie das C-reaktive Protein (CRP) und die Erythrozyten-Sedimentationsrate sowie Gewebeproben der Haut oder der Synovia zur Sicherung der Diagnosestellung beitragen [18].

Für eine zulassungskonforme Anwendung vieler Arzneimittel ist darüber hinaus das Vorliegen einer aktiven Form der PsA Voraussetzung. Eine aktive PsA wird nach den EULAR-Empfehlungen definiert als das Vorhandensein druckempfindlicher und entzündeter Gelenke, druckempfindlicher Enthesitis, Daktylitis, entzündlicher Rückenschmerzen und/oder klinisch relevanter extraartikulärer Manifestationen [48, 49].

Gemäß aktueller Empfehlungen medizinischer Fachkreise ist die Einteilung der PsA in Schweregrade überholt.

Messinstrumente für die Beurteilung verschiedener Krankheitsmanifestationen sowie weiterer Outcomes zu Krankheitsaktivität, Funktionsstatus und Lebensqualität

Es stehen eine Vielzahl von Messinstrumenten zur Verfügung, die der Abschätzung der Ausprägung der jeweiligen klinischen Manifestation bzw. des Ausmaßes der körperlichen und psychischen Beeinträchtigung des Patienten dienen.

Die nachfolgende Liste enthält eine Auswahl krankheitsspezifischer Instrumente. Details zu den folgenden Messinstrumenten sind in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2, beschrieben.

- Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke - Tender Joint Count (TJC)/ Swollen Joint Count (SJC) [50, 51]
- Leeds Enthesitis Index und Leeds Dactylitis Index-Basic zur Erhebung der Enthesitis bzw. Daktylitis [52, 53]
- Patient Assessment of Pain (PAP) für die Erhebung der Gelenkschmerzen [54]
- Fatigue Severity Numeric Rating Scale (NRS) für die Erhebung der Fatigue
- Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) für die Erhebung des körperlichen Funktionsstatus [55, 56]
- Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA) für die Erhebung der Krankheitsaktivität gemäß Patient [57]
- Psoriasis Area and Severity Index (PASI) für die Erhebung der Hautsymptomatik [58]
- Nail Psoriasis Severity Index für die Erhebung des psoriatischen Nagelbefalls [35]
- Dermatology Life Quality Index (DLQI) für die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität [59]

Weiterführende Informationen zu Messinstrumenten in der PsA sind in der Veröffentlichung von Mease et al. zu finden [54].

Allgemeine Therapieziele und Therapieoptionen

In Deutschland ist bislang keine Leitlinie verfügbar, welche Therapieziele und Behandlungsoptionen für Patienten mit PsA aufzeigt. Zwei internationale Fachgesellschaften, EULAR und GRAPPA, geben allerdings regelmäßig ausführliche Empfehlungen heraus.

EULAR ist die rheumatologische, medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaft aller europäischen Länder, die sich mit rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen befasst; GRAPPA ist eine weltweite Initiative, die sich in einem interdisziplinären Ansatz zwischen Rheumatologen, Radiologen, Dermatologen, Genetikern und Epidemiologen speziell den Fragestellungen zu Psoriasis und PsA widmet.

In den übergeordneten Fragestellungen und empfohlenen Behandlungskonzepten stimmen die EULAR- und GRAPPA-Empfehlungen weitestgehend überein [48, 60].

Allgemeine Therapieziele und Konzepte zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs und des Behandlungserfolgs

Allgemeine Therapieziele

Gemäß den GRAPPA-Empfehlungen werden folgende drei übergeordnete Therapieziele für Patienten mit PsA formuliert:

- Erreichen der geringstmöglichen Krankheitsaktivität in allen Bereichen / Domänen der Erkrankung.
- Optimierung der körperlichen Funktionalität, Verbesserung der Lebensqualität und des allgemeinen Wohlergehens und Prävention struktureller Schäden im größtmöglichen Umfang.
- Verhinderung oder Minimierung von Komplikationen bedingt durch eine unbehandelte aktive Erkrankung.

Des Weiteren führt die GRAPPA-Empfehlung auf, wie die klinische Bewertung der Krankheit und die Beurteilung der Auswirkung der PsA auf das Leben des Patienten zu erfolgen hat. Im Zuge der klinischen Untersuchungen sind alle potentiellen Krankheitsmanifestationen zu berücksichtigen, einschließlich der peripheren Arthritis, axialen Beteiligung, Enthesitis, Daktylitis sowie der Psoriasis der Haut und der Nägel. Die klinische Erhebung beinhaltet körperliche Untersuchungen, Patienten-berichtete Outcomes, Labortests und Bildgebung. Die Auswirkung der Erkrankung hinsichtlich Schmerzen, Funktionsfähigkeit, Lebensqualität und struktureller Schädigungen sind zu untersuchen. Darüber hinaus soll das Auftreten möglicher Begleiterkrankungen berücksichtigt werden [60].

Vergleichbar der Empfehlungen von GRAPPA, liegt auch gemäß EULAR das primäre Behandlungsziel in der Maximierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies ist über

- Symptomkontrolle,
- Verhinderung struktureller Schäden,
- Normalisierung der Funktionalität und
- Normalisierung der sozialen Teilhabe

zu erreichen.

Ein wichtiger Ansatz ist hierbei das Unterbinden der Entzündung. EULAR formuliert die klinische Remission als Behandlungsziel, definiert als Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass auch in Abwesenheit einer Entzündung gewisse Beeinträchtigungen bestehen bleiben können, die sich vor allem auch einer unmittelbaren therapeutischen Einflussnahme entziehen. Hierzu zählen u.a. die psychosozialen Auswirkungen der PsA Erkrankung.

Falls es unwahrscheinlich ist, eine klinische Remission zu erzielen, ist zumindest das Erreichen einer minimalen/niedrigen Krankheitsaktivität anzustreben [48].

Konzepte zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs und des Behandlungserfolgs

Für die Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung sowie des Therapieansprechens stehen eine Reihe von Messinstrumenten zur Verfügung (siehe vorherige Absätze), um die Vielzahl der verschiedenen Krankheitsdomänen möglichst breit abzubilden. Die Kombination einzelner Variablen resultiert in zusammengesetzten Endpunkten, welche z.B. ein Maß für die Verbesserung der Gelenksymptomatik bzw. für die Reduzierung der Krankheitsaktivität darstellen. In diesem Zusammenhang werden zwei weitverbreitete, zusammengesetzte Endpunkte vorgestellt: das American College of Rheumatology (ACR)-Ansprechen und das Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA).

ACR-Ansprechen

Die ACR-Ansprechkriterien dienen der Messung der Gelenksymptomatik und setzen sich aus körperlicher Untersuchung, Patienten-berichteten Outcomes und Labortests zusammen; folgende sechs Variablen sind im ACR enthalten:

- Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke erhoben mittels 68/66 Joint-Count (TJC[68]/SJC[66])
- Körperlicher Funktionsstatus erhoben mittels HAQ-DI
- Gelenkschmerzen erhoben mittels PAP visueller Analogskala (VAS)
- Krankheitsaktivität gemäß Arzt erhoben mittels Physician's Global Assessment (PhGA) VAS
- Krankheitsaktivität gemäß Patient erhoben mittels PatGA VAS
- C-reaktives Protein bestimmt mittels Standardmethoden, z.B. ELISA

Ein sogenanntes ACR 20-Ansprechen ist definiert als mindestens 20%ige Reduktion in der Anzahl der druckschmerzhaften und der geschwollenen Gelenke sowie eine jeweils mindestens 20%ige Verbesserung in mindestens drei der verbleibenden fünf Variablen, also HAQ-DI, PAP VAS, PhGA VAS, PatGA VAS und CRP. Gleichmaßen wird bei einem ACR 50- und 70-Ansprechen vorgegangen, unter Anhebung des entsprechenden Prozentsatzes der Verbesserung.

Minimale Krankheitsaktivität

Ein Nachteil des ACR besteht darin, dass die psoriatische Haut- und Nagelbeteiligung für die Beurteilung des Ansprechens außer Acht gelassen wird. Im Gegensatz hierzu berücksichtigt die MDA auch die Ausprägung der Psoriasis:

Zur Einstufung als MDA fließen sieben Variablen ein, welche neben den Gelenken (TJC, SJC), der Enthesitis, den Schmerzen (PAP VAS), dem körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) und der Krankheitsaktivität gemäß Patient (PatGA VAS) auch die Hautsymptomatik (PASI/static Physician Global Assessment [sPGA] oder Körperoberfläche [BSA]) abdecken. Bei Erfüllung von mindestens fünf der folgenden sieben Kriterien liegt per Definition eine MDA vor:

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke erhoben mittels TJC(68) ≤ 1
- Anzahl der geschwollenen Gelenke erhoben mittels SJC(66) ≤ 1
- Hautsymptomatik erhoben mittels PASI ≤ 1 bzw. sPGA (0,1) oder BSA $\leq 3\%$
- Gelenkschmerzen erhoben mittels PAP VAS ≤ 15 mm
- Krankheitsaktivität gemäß Patient erhoben mittels PatGA VAS ≤ 20 mm
- Körperlicher Funktionsstatus erhoben mittels HAQ-DI $\leq 0,5$
- Anzahl inflammatorischer Enthesiden ≤ 1

Das Erreichen einer MDA wird als Therapieziel in der PsA diskutiert [48]. Die Bestimmung einer MDA ist im medizinischen Versorgungsalltag relativ gut umsetzbar.

Therapieoptionen

Wie einleitend beschrieben, ist die PsA eine heterogene und potenziell schwere Erkrankung, die in der Mehrheit der Fälle eine multidisziplinäre Behandlung erfordert. Der Patient sollte regelmäßig untersucht und die Behandlung bei Bedarf entsprechend angepasst werden.

Die nachfolgende Beschreibung stellt den Therapiealgorithmus nach EULAR und GRAPPA stark verkürzt dar. Für eine ausführliche Darstellung, welche auch individuell vorliegende Unterschiede zwischen den EULAR- und GRAPPA-Empfehlungen anzeigt, wird auf die entsprechende Original-Literatur verwiesen [48, 60].

Grundsätzlich sind zu Beginn der Therapie bei milder Ausprägung der Erkrankung nicht-steroidale Antirheumatika („Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs“, NSAID) Mittel der Wahl. Hierbei ist zu beachten, dass bei vorherrschender Haut bzw. Nagelbeteiligung keine belastbare Evidenz für die Wirksamkeit von NSAID hinsichtlich der Haut- bzw. Nagelsymptome vorliegt.

Intraartikuläre Steroidinjektionen bzw. eine systemische Kortikosteroidtherapie können zudem als begleitende Maßnahme bei peripheren Arthritiden, Enthesitis und Daktylitis bzw. zur Linderung akuter Schmerzen sinnvoll sein.

Ist das Ansprechen auf NSAID nicht ausreichend und die Krankheitsaktivität weiterhin hoch, sollten möglichst frühzeitig csDMARD zur Anwendung kommen, sofern keine axiale Manifestation, Enthesitis und Daktylitis vorherrschend sind. Zu den in der Indikation zugelassenen csDMARD gehören Methotrexat, Leflunomid und Natriumaurothiomalat. Die in den EULAR- bzw. GRAPPA-Empfehlungen genannten csDMARD Sulfasalazin und Ciclosporin sind in Deutschland nicht für die PsA zugelassen. Generell sind bei der Auswahl der csDMARD solche zu bevorzugen, die sowohl für die Arthritis als auch für die Hautsymptomatik der Erkrankung angezeigt sind: Nach den EULAR-Empfehlungen ist hier Methotrexat das csDMARD der ersten Wahl.

Tritt eine Unverträglichkeit gegenüber csDMARD auf, ist das Ansprechen auf csDMARD unzureichend, oder wurde deren Anwendung von Beginn an ausgeschlossen (z.B. aufgrund bekannter Unverträglichkeiten, einer axialen Manifestation oder ausgeprägten Enthesitis und Daktylitis), stehen mehrere bDMARD und ein tsDMARD für die Therapie zur Verfügung. Die derzeit in Deutschland zugelassenen bDMARD sind entweder TNF- α (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab) - oder IL-Inhibitoren (Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab). Das tsDMARD Apremilast ist ein Phosphodiesterase 4 (PDE4)-Inhibitor. Die Mehrzahl der in der Vergangenheit zugelassenen bDMARD ist gemäß Fachinformation entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat anzuwenden (Certolizumab Pegol, Golimumab, Infliximab, Secukinumab, Ustekinumab); für Adalimumab und Etanercept liegt diesbezüglich keine Einschränkung vor. Ixekizumab ist gemäß Zulassung allein oder in Kombination mit Methotrexat anzuwenden. Bei Verlust des Ansprechens oder Nicht-Ansprechen auf ein Biologikum ist der Wechsel auf ein anderes Biologikum zu empfehlen.

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2, werden die im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe hinsichtlich Anwendung und Wirkmechanismus im Detail beschrieben.

In Abschnitt 3.2.2 werden Besonderheiten und Limitationen der Therapieoptionen näher beleuchtet.

Auswirkung der Psoriasis-Arthritis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die PsA ist mit einer hohen Krankheitslast verbunden, verursacht durch die muskuloskelettale und dermatologische Symptomatik, systemisch-entzündliche Begleitsymptome und potentielle Komorbidität. In der Gesamtheit wirkt sich dies auf viele Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität negativ aus und umfasst hierbei sowohl die physische als auch die psychische Ebene [61].

In einer longitudinalen Beobachtungsstudie wurde berichtet, dass Patienten mit PsA eine noch stärker beeinträchtigte Lebensqualität aufweisen als Patienten mit Psoriasis ohne Arthritis. Im Bereich der körperlichen Funktionsfähigkeit war dieser Unterschied besonders stark

ausgeprägt, was auf die Auswirkung der Arthritis auf die Lebensqualität zurückzuführen ist [62]. Die Lebensqualität der Patienten mit PsA scheint vielmehr vergleichbar mit der Lebensqualität von Patienten mit rheumatoider Arthritis oder ankylosierender Spondylitis [33, 63].

In einer Querschnittstudie wurde die Auswirkung der PsA auf die Lebensqualität mittels SF-36 erhoben. Ungefähr ein Drittel der Patienten, die ihre Erkrankung selbst als schwer einstufen, hatten Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten, wie z.B. beim Treppensteigen oder Heben schwerer Gegenstände, während ca. ein Viertel der Patienten angab, nicht in der Lage zu sein, sich z.B. niederzuknien, zu beugen oder selbst anzuziehen [64].

Zusätzlich zu den Beeinträchtigungen, die von der muskuloskelettalen Symptomatik herrühren, ist ein signifikanter Anteil der Patienten mit PsA von Fatigue betroffen. In einer Studie von Chandran et al. berichteten 26 (19%) von insgesamt 135 Patienten von überwältigender Fatigue. Die Folgen der Fatigue sind eine Verringerung der physischen und mentalen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität insgesamt [65].

Die in den meisten Fällen gleichzeitig bestehenden Psoriasis-Symptome können die physische und vor allem psychische Belastung weiter verstärken [31]. In diesem Zusammenhang erfahren Patienten oftmals eine Stigmatisierung [66-68], die sich aufgrund sichtbarer Läsionen der Haut oder Fingernägel vielfältig auf verschiedene Teilbereiche des Lebens auswirken, einschließlich auf die Beziehungen, sozialen Aktivitäten, Arbeit und das emotionale Wohlbefinden [69, 70]. Eine Studie von Sampogna et al. über die psychosozialen Auswirkungen der Psoriasis an 936 Patienten ergab, dass Scham, Wut, Ängste sowie Schwierigkeiten bei täglichen Aktivitäten und bei der Teilnahme am sozialen Leben am häufigsten auftraten. Von Schamgefühl, Befürchtungen und Ängsten waren mehr Frauen als Männer betroffen. Ein Teil der Patienten berichtete, Hobbys oder einer beruflichen Tätigkeit nicht mehr nachgehen zu können [71]. Eine besondere Belastung für die Patienten stellen die Manifestation der Psoriasis an sichtbaren Körperregionen, wie den Nägeln und der Kopfhaut, oder im Genitalbereich dar, welche wiederum die Lebensqualität beträchtlich vermindern kann [72]. Diese Körperregionen gelten zudem in der Therapie der Psoriasis als schwerer behandelbar [73].

Auch die häufig bei der PsA auftretenden Begleiterkrankungen und damit assoziierten Symptome können zur Beeinträchtigung der Lebensqualität beitragen. In diesem Zusammenhang sind Depressions- und Angsterkrankungen besonders hervorzuheben, da diese mitunter die höchsten Einbußen in der Lebensqualität im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen verursachen.

Aufgrund des nachgewiesenen negativen Einflusses der Krankheitsaktivität auf die Lebensqualität der PsA Patienten formulieren EULAR und GRAPPA übereinstimmend die Verbesserung bzw. Maximierung der Lebensqualität im bestmöglichen Ausmaß als übergeordnetes Therapieziel.

Ixekizumab - Zielpopulation

Mit Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, steht eine neue Option für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA zur Verfügung, die unzureichend auf eine oder mehrere DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

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.

Einführung

Bei der PsA handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung, deren klinische Manifestation sehr heterogen ist und entzündliche Veränderungen der Gelenke, Wirbelsäule, Sehnen- sowie Bandstrukturen, zugehöriger Weichteile und des Hautgewebes umfasst. Dabei ist der Krankheitsverlauf der PsA wesentlich aggressiver als lange Zeit angenommen. Dementsprechend sind ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn und die stringente Einhaltung eines adäquaten Therapiealgorithmus notwendig, um irreparable Schäden, z.B. an den Gelenken, zu vermeiden.

Obwohl für PsA Patienten mit csDMARD, tsDMARD und bDMARD bereits eine Reihe verschiedener Therapiealternativen verfügbar ist, besteht noch immer ein ungedeckter Bedarf hinsichtlich des Erreichens einer möglichst geringen Krankheitsaktivität in allen Domänen der Erkrankung sowie deren Erhalt bei einem insgesamt günstigen Sicherheitsprofil. Auch ist aufgrund von potentiellen Wirkverlusten oder der Entwicklung von Unverträglichkeiten, die unter der chronischen Anwendung von Arzneimitteln bei progredient verlaufenden Krankheiten auftreten können, die Verfügbarkeit von alternativen Behandlungsoptionen von hoher Wichtigkeit.

Limitationen derzeitig verfügbarer Arzneimittel

Generell ist die Therapie auf die patientenindividuelle Ausprägung der jeweiligen Krankheitsmanifestationen abzustimmen. Hierbei sollte jede der vorliegenden Krankheitsmanifestation eine adäquate Berücksichtigung finden. Entsprechend formuliert GRAPPA als übergeordnetes Therapieziel das Erreichen einer geringstmöglichen Krankheitsaktivität in allen Bereichen / Domänen der Erkrankung [60].

Die zu Beginn der Therapie bei milder Ausprägung der PsA angezeigten NSAID können zwar Schmerzen lindern, sie verhindern jedoch nicht die Entstehung und Progression struktureller Gelenkschädigungen und die damit einhergehenden Funktionseinschränkungen. Des Weiteren liegt für NSAID keine belastbare Evidenz für die Wirksamkeit auf die Hautsymptomatik vor. Unter einer chronischen NSAID Therapie können außerdem gastrointestinale und

kardiovaskuläre Toxizitäten auftreten, es wird daher eine Behandlung von nur kurzer Dauer mit niedriger Dosierung empfohlen [27]. Auch Kortikosteroide sollten nur kurzzeitig angewendet werden. Bei Abbruch einer systemischen Kortikosteroidtherapie ist allerdings das Risiko für einen neuen Psoriasis-Schub erhöht.

Falls das Ansprechen auf NSAID nicht ausreichend ist, sollte frühzeitig ein Wechsel auf csDMARD vorgenommen werden. Diese Substanzklasse wird weitläufig zur Behandlung der Anzeichen und Symptome der peripheren Arthritis eingesetzt, jedoch ist ihre Wirksamkeit bei anderen Krankheitsmanifestationen fraglich, wie z.B. bei radiografisch feststellbaren Gelenkschäden, Enthesitis, Daktylitis und axialer Beteiligung [18, 74-78]. Aus diesem Grund wird die Anwendung von csDMARD für solche Patienten empfohlen, bei welchen keine axiale Manifestation, Enthesitis und Daktylitis vorherrschend ist.

Hinsichtlich der Wirksamkeit bei psoriatischer Beteiligung von Haut und Nägeln zeigt ein Teil der Patienten ein zufriedenstellendes Ansprechen auf csDMARD, der andere Teil erreicht dieses Ansprechen aber nicht oder erfährt einen Wirkverlust über die Zeit. Insgesamt ist in Abhängigkeit der Art des verabreichten csDMARD die Wirksamkeit auf die Hautsymptome im Vergleich zu Biologika begrenzt [79, 80].

Bei Unverträglichkeit gegenüber csDMARD, unzureichendem Ansprechen oder Vorliegen einer axialen Manifestation oder ausgeprägten Enthesitis bzw. Daktylitis ist gemäß den EULAR- und GRAPPA-Empfehlungen die Anwendung von bDMARD oder eines tsDMARD angezeigt. Im Gegensatz zu csDMARD greifen bDMARD gezielt in den Entzündungsprozess der PsA ein. Von allen bDMARD sind die TNF- α -Inhibitoren im medizinischen Versorgungsalltag am längsten etabliert mit der entsprechend umfassendsten Datenlage. Zu den TNF- α -Inhibitoren gehören Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab. In klinischen Studien zeigte diese Substanzklasse eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und Inhibition struktureller Gelenkschäden [81-85]. Dennoch erreicht ein signifikanter Anteil der Patienten entweder gar keine bzw. keine klinisch bedeutsame Verbesserung der Anzeichen und Symptome, oder erfährt einen Wirkverlust über die Zeit [86]. In diesem Zusammenhang ergab eine Studie in der rheumatoiden Arthritis, dass ein Wechsel auf einen neuen TNF- α -Inhibitor nach unzureichendem Ansprechen auf den vorherigen TNF- α -Inhibitor mit einer geringeren Wirksamkeit verbunden ist als beim Wechsel auf einen Nicht-TNF- α -Inhibitor [87]. Des Weiteren ist die Anwendung von TNF- α -Inhibitoren mit Risiken für opportunistische und andere Infektionen, Demyelinisierungskrankheiten, Reaktivierung einer Tuberkulose und eine Exazerbation einer Herzinsuffizienz assoziiert [88-91]. Außerdem sind Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab und Infliximab bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz kontraindiziert [92-95].

Weitere bDMARD mit zur TNF- α -Inhibition unterschiedlichen Wirkmechanismen sind Ustekinumab, ein IL-12/23-Inhibitor, und Secukinumab, ein IL-17A-Inhibitor. Auch wenn klinische Studien eine gute Wirksamkeit von Ustekinumab auf die Hautmanifestationen zeigten, scheinen die ACR-Ansprechraten unter Ustekinumab niedriger als unter TNF- α -Inhibitoren zu sein [96-99].

Bei dem bislang einzig verfügbaren tsDMARD handelt es sich um Apremilast, einen niedermolekularen, synthetisch hergestellten Wirkstoff, der das Enzym PDE4 hemmt. Im relativen Vergleich zu bDMARD im Anwendungsgebiet weist Apremilast eine insgesamt moderate Wirksamkeit auf [48, 100].

Zufriedenheit von Patienten- und Ärzten mit den zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten

Die vorhandenen Limitationen der verfügbaren Therapien spiegeln sich auch in der Zufriedenheit von Patienten- und Ärzten wieder.

Eine multinationale Umfrage unter Patienten mit PsA und Psoriasis und deren behandelnden Ärzten (Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis [MAPP]) ergab, dass die Hälfte der Patienten, die jemals eine konventionelle, orale Therapie (also auch csDMARD) erhielt, die Behandlung als belastend empfand. Die am häufigsten genannten Gründe für die empfundene Belastung waren das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und die Notwendigkeit der Überwachung von Laborwerten. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch umfassten Aspekte der Arzneimittelsicherheit- und Unverträglichkeit.

Auch aus Sicht der behandelnden Ärzte waren Langzeitsicherheit und Verträglichkeit die Hauptgründe, entweder keine Therapie mit oralen konventionellen Therapien zu beginnen oder fortzuführen. Ein Viertel der Ärzte gab zudem an, den PsA Patienten aufgrund vermuteter fehlender Wirksamkeit keine konventionellen oralen Therapien zu verabreichen.

Vergleichbar mit konventionellen Therapien, waren die Abbruchgründe für Biologika-Therapien ebenfalls Sicherheits- und Verträglichkeitsbedenken, sowie ein Ausbleiben bzw. Verlust der Wirksamkeit.

Ungefähr 40% der Patienten mit PsA berichteten, dass die primären Therapieziele unter der derzeitigen Behandlung nicht erreicht würden.

Von allen befragten Teilnehmern der Umfrage gaben knapp 90% der Patienten und fast 100% der behandelnden Ärzte (Dermatologen und Rheumatologen) an, dass eine hohe Notwendigkeit für neue Therapieoptionen bestünde [101].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ixekizumab

Wie zuvor dargestellt, erfahren viele Patienten trotz der bereits verfügbaren Therapieoptionen entweder kein oder ein nur unzureichendes Ansprechen oder einen Wirkverlust über die Zeit. Andere Patienten müssen ihre Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Unverträglichkeiten abbrechen. Es besteht also ein signifikanter Bedarf für neue Arzneimittel, welche die Krankheitsaktivität in allen Domänen der PsA Erkrankung (d.h. artikuläre und extraartikuläre Manifestationen) bei einem günstigen Sicherheitsprofil langanhaltend minimieren, um eine geringstmögliche Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Grunderkrankung und assoziierter Komorbidität zu erzielen.

Für die Indikation PsA wurde das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Ixekizumab in zwei pivotalen, randomisierten, doppelblinden Phase 3 Studien an insgesamt 780 Patienten mit aktiver PsA untersucht (Studien RHAP und RHBE). In die beiden Studien wurden zwei unterschiedliche Patientengruppen eingeschlossen, um die Wirksamkeit und Sicherheit bei bDMARD-naiven (RHAP) und bDMARD-erfahrenen Patienten (RHBE) separat zu prüfen [102, 103].

Die RHAP Studie enthält neben zwei Ixekizumab-Armen mit unterschiedlichen Ixekizumab-Dosierungsregimen (Ixekizumab-Injektion alle zwei [Q2W] oder alle vier [Q4W] Wochen) einen Placebo-Kontrollarm und einen aktiven Adalimumab-Vergleichsarm. Ausführliche Informationen zum Design und zu den Ergebnissen der RHAP Studie sind in Modul 4A zu finden.

Die RHAP Studie enthält Patienten aus dem Teilanwendungsgebiet A1.

Die RHBE Studie ist die erste Zulassungsstudie in der PsA, die ausschließlich Therapie-refraktäre Patienten mit einem besonders hohen therapeutischen Bedarf für Arzneimittel mit einem alternativen Wirkprinzip zur TNF- α -Inhibition einschließt. In der RHBE Studie erfolgte der Vergleich, wie in der RHAP Studie, gegenüber Placebo, allerdings ohne begleitenden, aktiven Vergleichsarm.

Die RHBE Studie bildet die Patienten des Teilanwendungsgebiets A2 ab.

In beiden pivotalen Studien zeigte sich bei Zulassungs-konformer Ixekizumab-Dosierung eine anhaltende, klinisch bedeutsame Verbesserung von Gelenk- und weiteren muskuloskelettalen Manifestationen, der Krankheitsaktivität, der Hautsymptomatik, der körperlichen Funktionsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem insgesamt günstigen Sicherheitsprofil [1, 102, 103]:

- Die Anzeichen und Symptome der Gelenke verbesserten sich unter Ixekizumab rasch und anhaltend, wie mittels ACR20/50/70-Ansprechen gezeigt: So wurde bei über der Hälfte der Patienten eine mindestens 20%ige Verbesserung (ACR20) und bei ca. einem Viertel der Patienten eine mindestens 70%ige Verbesserung (ACR70) der Gelenksymptomatik in Woche 24 beobachtet. Bereits nach einer Woche separierten sich die Kurven für das ACR20-Ansprechen zwischen Ixekizumab und Placebo, Evidenz für den schnellen Wirkeintritt von Ixekizumab (RHAP und RHBE).
- Das ACR20/50-Ansprechen war unabhängig von Körpergewicht, Baseline CRP-Werten, gleichzeitiger csDMARD-Gabe sowie unzureichendem Ansprechen auf ein oder mehrere csDMARD bzw. bDMARD (RHAP und RHBE).
- Unter Ixekizumab wurde eine Ausheilung der Enthesitis bei mehr als einem Drittel der Patienten in Woche 24 beobachtet (RHAP und RHBE).
- Ixekizumab inhibierte anhaltend über 52 Wochen das Fortschreiten struktureller Gelenkschäden (RHAP).

- Ungefähr die Hälfte der Patienten mit psoriatischer Hautbeteiligung zu Baseline erreichten unter Ixekizumab eine nahezu vollständige Erscheinungsfreiheit (PASI 90) in Woche 24 (RHAP und RHBE).
- Ungefähr 30% der Patienten in den Ixekizumab-Armen (Q4W) wiesen eine MDA) in Woche 24 auf (RHAP und RHBE).
- Die meisten unerwünschten Ereignisse, die unter einer Ixekizumab-Behandlung auftraten, waren leicht oder moderat ausgeprägt. Bei einem für IL-17A-Inhibitoren zu erwartendem Sicherheitsprofil zeigte sich Ixekizumab als gut verträglich (RHAP und RHBE).

Die Darreichungsform von Ixekizumab ist eine Injektionslösung in einer Fertigspritze oder in einem Fertigpen. Die Entwicklung der jeweiligen Devices erfolgte unter Einbeziehung der Bedürfnisse der Patienten, z.B. im Hinblick auf die Einfachheit der Handhabung.

In einer Studie an Patienten mit Psoriasis gaben 90% der Teilnehmer an, sich die subkutane Ixekizumab-Injektion zuzutrauen, sowohl hinsichtlich der Verwendung der Fertigspritze als auch des Fertigpens. Diese Patienten bestätigten zudem die einfache Handhabung der entsprechenden Devices [104, 105].

Zusammenfassend deckt Ixekizumab nach Auffassung des pU den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet, sowohl für Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD (csDMARD oder Apremilast) angesprochen haben und erstmalig für ein Biologikum in Frage kommen (**Teilwendungsgebiet A1**, abgebildet durch RHAP Studie), als auch für Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen haben (**Teilwendungsgebiet A2**, abgebildet durch RHBE Studie).

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.

Prävalenz der Psoriasis-Arthritis in Deutschland

Zur Prävalenz der aktiven PsA steht nur begrenzt Literatur zur Verfügung. Nach EULAR liegt eine aktive Erkrankung dann vor, wenn ein oder mehrere entzündete und druckempfindliche Gelenke, druckempfindliche Entesen, eine Daktylitis, entzündliche Rückenschmerzen und/oder klinisch relevante extraartikuläre Manifestationen nachweisbar sind [48]. Es ist weiterhin davon auszugehen, dass solche Anzeichen und Symptome einer Behandlung

bedürfen. Somit kann eine Behandlung als Hinweis auf eine aktive Erkrankung gewertet werden. Ausgehend von Ergebnissen einer Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Routinedatenanalyse zur PsA Prävalenz und Arzneimittel-Verordnungen wurde die Prävalenz der PsA in Deutschland in drei Schritten berechnet. Die Angaben wurden mit Literaturquellen abgeglichen.

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

In den folgenden Abschnitten wird zunächst die Methodik der GKV-Routinedatenanalyse als Hauptquelle für die nachfolgenden Berechnungen dargestellt [106].

GKV-Routinedatenanalyse

Methodik

Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf einer retrospektiven Beobachtungsstudie basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin. Die Forschungsdatenbank setzt sich aus anonymisierten, longitudinalen Daten von 63 gesetzlichen Krankenkassen zusammen. Die Forschungsdatenbasis besteht aus insgesamt ca. 6,7 Millionen Versichertenanonymen. In einer empirischen Studie wurde gezeigt, dass die Datenbank eine hohe externe Validität aufweist und eine repräsentative Abbildung der deutschen Gesamtbevölkerung darstellt [107]. Für die Analysen wurde eine nach Alter und Geschlecht (gemäß Destatis mit Stand vom 31. Dezember 2013) stratifizierte Stichprobe von 4.119.628 Versicherten der Forschungsdatenbank verwendet, um hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung eine repräsentative Entsprechung der demografischen Charakteristika der deutschen GKV-Bevölkerung zu gewährleisten. Davon waren 3.293.933 Patienten durchgehend im Beobachtungszeitraum vom 1. Januar 2012 bis 31. Dezember 2016 versichert.

Die Patienten mussten im Jahr 2016 eine gesicherte ambulante oder stationäre Haupt- oder Nebendiagnose einer PsA (ICD-10-GM-Codes: L40.5, M07.0*, M07.1*, M07.2, M07.3*) aufweisen (entsprechend dem Aufgriffzeitraum: 1. Januar 2016 bis 31. Dezember 2016). Die ambulanten Diagnosen waren in zwei unterschiedlichen Quartalen (M2Q-Kriterium) oder durch zwei unterschiedliche Ärzte innerhalb eines Jahres zu stellen. Von der Studienpopulation wurden solche Patienten ausgeschlossen, die zum Zeitpunkt der Diagnose das 18. Lebensjahr nicht vollendet hatten.

Die Verordnungen wurden nach Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (ATC)-Code und getrennt nach konventioneller System- und Biologika-Therapie sowie Apremilast ausgewertet. Es wurde die Anzahl der Patienten mit aktueller Therapie im Aufgriffzeitraum des Jahres 2016 und mit Vortherapien während des gesamten Beobachtungszeitraums (1. Januar 2012 bis zum 31. Dezember 2016) ausgewertet.

Ergebnisse zur Prävalenz der Psoriasis-Arthritis

Die Prävalenz der aktiven PsA in Deutschland wurde in drei Schritten hergeleitet:

Tabelle 3-3: Berechnung der Prävalenz der Psoriasis-Arthritis

Population	Zeitbezug ^a	Anzahl ^b Prävalenzrate	Quelle
Prävalenz der PsA bei GKV-Versicherten	2016	199.933 0,28%	[106]
Prävalenz der aktiven PsA bei GKV-Versicherten	2016	85.686 0,12%	[106]
Prävalenz der aktiven PsA in der deutschen Gesamtbevölkerung	2016	98.819 0,12%	[108]

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PsA: Psoriasis-Arthritis.
^a Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte für das Jahr 2016. Die Hochrechnung auf alle GKV-Versicherten und auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte daher für das Jahr 2016 (Stichtag: 30. Juni 2016: 82.349.400).
^b Bezogen auf die Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2016.

Schritt 1: Angaben zur Prävalenz der Psoriasis-Arthritis

Von den 3.293.933 Versicherten der Stichprobe hatten im Jahr 2016 insgesamt 9.281 erwachsene Patienten eine gesicherte Diagnose der PsA (nach ICD-10-GM-Codes: L40.5, M07.0*, M07.1*, M07.2, M07.3*). Somit ergibt sich eine Prävalenzrate der PsA von 0,28 % ($[9.281 / 3.293.933] \times 100 = 0,28\%$).

Bezogen auf die Anzahl GKV-Versicherter im Jahr 2016 ($n = 71.404.631$; [109]) ergibt sich damit eine Anzahl von insgesamt 199.933 Patienten ($71.404.631 \times 0,28\% = 199.933$) mit der Diagnose PsA.

2. Angaben zur Prävalenz der aktiven Psoriasis-Arthritis

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

Von 3.293.933 Versicherten in der Stichprobe waren 9.281 Erwachsene prävalent. Davon wurden 4.034 Patienten systemisch behandelt. Somit ergibt sich eine Prävalenzrate von 0,12% für die aktive PsA ($[4.034 / 3.293.933] \times 100 = 0,12\%$).

Bezogen auf die Anzahl GKV-Versicherter im Jahr 2016 ($n = 71.404.631$) ergibt sich eine Anzahl von insgesamt 85.686 Patienten mit aktiver PsA ($71.404.631 \times 0,12\% = 85.686$).

3. Angaben zur Prävalenz der aktiven Psoriasis-Arthritis in der deutschen Gesamtbevölkerung

Bei einer Prävalenzrate von 0,12% für die aktive PsA ergibt sich bezogen auf die Gesamtbevölkerung im Jahr 2016 (n = 82.349.400; [108]) eine Anzahl von insgesamt 98.819 Patienten mit aktiver PsA in Deutschland ($82.349.400 \times 0,12\% = 98.819$).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

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

Tabelle 3-4: Prävalenzrate der Psoriasis-Arthritis in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht

Alter (Jahre)	Frauen (%)	Männer (%)	Gesamt (%)
18 bis 29	2,64	2,18	2,43
30 bis 39	6,88	7,2	7,02
40 bis 49	13,53	19,19	16,08
50 bis 59	27,62	31,93	29,56
60 bis 69	27,76	25,31	26,66
70 bis 79	15,9	11,11	13,74
≥ 80	5,68	3,09	4,52
Quelle: [106]			

Wie in Tabelle 3-4 verdeutlicht, gibt es keine relevanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der PsA zwischen den Geschlechtern. Die PsA betrifft Frauen und Männer gleichermaßen und tritt am häufigsten zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr zum ersten Mal auf. Diese Ergebnisse bestätigen die Angaben in der Literatur [110].

Inzidenz der Psoriasis-Arthritis in Deutschland

Im Gegensatz zu Prävalenzdaten liegen zur Inzidenz der PsA in Deutschland keine relevanten Publikationen vor. Die nachfolgenden Angaben zur Inzidenz stützen sich daher auf Angaben aus aktuellen Publikationen zur Inzidenz in anderen europäischen Ländern und basieren auf einer orientierenden Literaturrecherche und entsprechender Angaben früherer Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet [111].

Tabelle 3-5: Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche zur Inzidenz der Psoriasis-Arthritis

Autor, Quelle	Zeitraum	Land	Inzidenz (%)
Söderlin [112]	1999 bis 2000	Schweden	0,008
Savolainen [113]	2000	Finnland	0,023
Hoff [114]	2006 bis 2008	Norwegen	0,041 ^a
^a Es wurden nur Patienten ab dem 20. Lebensjahr berücksichtigt.			

Über die drei betrachteten Länder ergibt sich eine Spanne (min-max) der Inzidenz von 0,008% bis 0,041%.

Die Unterschiede in den Inzidenzangaben sind z.T. durch verschiedene methodische Herangehensweisen in den Publikationen zu erklären. Daher sind sowohl diese als auch die nachfolgenden auf Deutschland bezogenen Inzidenzangaben mit einer Unsicherheit verbunden, weshalb die Angabe als Spanne erfolgt.

Es ist nicht davon auszugehen, dass das Neuaufreten einer PsA in Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen Ländern stark abweicht.

Somit errechnet sich für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2016 (n = 82.349.400) eine Spanne von 6.588-33.763 inzidenter Patienten mit PsA.

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.

Die publizierten Angaben zur Prävalenz sind in den letzten Jahren konstant geblieben, daher werden in den folgenden fünf Jahren keine wesentlichen Veränderungen der Prävalenz, und, abgeleitet hiervon, der Inzidenz der PsA in Deutschland erwartet [33, 110].

Die Angaben zur Prävalenz der Patienten ≥ 18 Jahre mit aktiver PsA wird daher, basierend auf der vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungsentwicklung für die Jahre 2018 bis 2023, weiter fortgeschrieben, wie in Tabelle 3-6 gezeigt.

Tabelle 3-6: Fünf-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der aktiven Psoriasis-Arthritis in der deutschen Gesamtbevölkerung

Jahr	Bevölkerung in Mio.	Anzahl Patienten mit aktiver PsA in der deutschen Gesamtbevölkerung
2018	81,9	98.280
2019	82,0	98.400
2020	82,0	98.400
2021	81,9	98.280
2022	81,8	98.160
2023	81,8	98.160

PsA: Psoriasis-Arthritis.
Quelle: Ergebnisse der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2013) Variante 2 [115].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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)
Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b .	33.486 (21.314 – 50.136 ^a)	29.133 (18.400 – 43.400 ^a)
Teilanwendungsgebiet A1: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD angesprochen haben ^c .	23.105	20.102
Teilanwendungsgebiet A2: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit bDMARD angesprochen haben ^d .	10.381	9.031
bDMARD: biological DMARD; csDMARD: conventional synthetic DMARD; DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug; PsA: Psoriasis-Arthritis. ^a Angaben gemäß G-BA Beschluss [116]. ^b Zielpopulation laut Zulassung. ^c Patienten, welche auf ein DMARD (csDMARD oder Apremilast) unzureichend angesprochen haben und erstmalig für ein Biologikum in Frage kommen. ^d Patienten, welche bereits ein Biologikum erhalten haben.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 vorliegenden Ergebnisse beruhen auf einer GKV-Routinedatenanalyse basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin.

Der pU kommt in seiner eigenen Herleitung basierend auf der oben beschriebenen GKV-Routinedatenanalyse zu einem ähnlichen Ergebnis bezüglich der Größe der Zielpopulation wie der G-BA in seinem Beschluss zur Frühen Nutzenbewertung von Apremilast [116]. Die Herleitung der Zielpopulation aus dem Dossier zur Frühen Nutzenbewertung von Apremilast wurde vom G-BA als valide anerkannt.

Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Population	Jahr	Anteil (Punkt-schätzer bzw. Spanne)	Anzahl	Quelle
1. Prävalenz der aktiven PsA bei GKV-Versicherten	2016	Herleitung siehe Tabelle 3-3	85.686	[106]
2. Anteil von 1.) – erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine oder mehrere DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^a .	2016	34%	29.133	[106]
Hochrechnung auf die dt. Gesamtbevölkerung	2016	-	33.486	[108]

DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug; PsA: Psoriasis-Arthritis.
^a Zielpopulation laut Zulassung.

Angaben zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

In der GKV-Routinedatenanalyse wurden ca. 44% der prävalenten erwachsenen PsA Patienten (4.034 von 9.281 Patienten) mit Systemtherapeutika behandelt. Von diesen 4.043 Patienten mit aktiver PsA hatten 34% (1.369 von 4.034 Patienten) nicht ausreichend auf eine oder mehrere vorherige Therapien mit DMARD angesprochen oder hatten diese nicht vertragen.

Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit aktiver PsA in der GKV ergeben sich 29.133 Patienten in der Zielpopulation ($85.686 * 0,34 = 29.133$).

Die Zielpopulation der Indikation wurde in folgende zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt (siehe auch Abschnitt 3.1.1).

Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und den Teilanwendungsgebieten A1 und A2

Population	Anteil	Anzahl	Quelle
Zielpopulation – Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine oder mehrere DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^a .	Herleitung siehe Tabelle 3-8	29.133	[106]
Teilanwendungsgebiet A1: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD angesprochen haben ^b .	69%	20.102	[106]
Teilanwendungsgebiet A2: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen haben ^c .	31%	9.031	[106]

bDMARD: biological DMARD; csDMARD: conventional synthetic DMARD; DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug; PsA: Psoriasis-Arthritis.

^a Zielpopulation laut Zulassung.

^b Patienten, welche auf ein DMARD (csDMARD oder Apremilast) unzureichend angesprochen haben und erstmalig für ein Biologikum in Frage kommen.

^c Patienten, welche bereits ein Biologikum erhalten haben.

Teilanwendungsgebiet A1: In der GKV-Routinedatenanalyse betrug der Anteil der Patienten, die auf eine oder mehrere vorherige Therapien mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder gegenüber diesen eine Unverträglichkeit aufwiesen, 31% (428 von 1.369 Patienten). Daraus ergibt sich der Anteil der Patienten im Teilanwendungsgebiet A1, die auf csDMARD unzureichend angesprochen haben oder gegenüber diesen eine Unverträglichkeit aufwiesen und bisher keine vorherige Biologika-Therapie erhalten hatten in Höhe von 69% [106]. Vergleichbare Anteile finden sich auch in der Literatur wieder [117, 118].

Bezogen auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird die Anzahl der Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 auf 20.102 Patienten geschätzt ($29.133 * 0,69 = 20.102$).

Teilanwendungsgebiet A2: Für die Berechnung der Patientenzahl im Teilanwendungsgebiet A2 wurde der Anteil der Patienten, die auf eine oder mehrere vorherige Therapien mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder gegenüber diesen eine

Intoleranz aufwiesen, aus der GKV- Routinedatenanalyse herangezogen. Dieser Anteil wurde, wie bereits oben erwähnt, auf 31% der Patienten geschätzt (428 von 1.369) [106].

Bezogen auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird die Anzahl der Patienten im Teilanwendungsgebiet A2 auf 9.031 Patienten geschätzt ($29.133 * 0,31 = 9.031$).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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
Ixekizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine oder mehrere DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^a .		29.133
	Teilanwendungsgebiet A1: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD angesprochen haben ^b .	Beträchtlich	20.102
	Teilanwendungsgebiet A2: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen haben ^c .	Zusatznutzen nicht belegt	9.031
bDMARD: biological DMARD; csDMARD: conventional synthetic DMARD; DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug; PsA: Psoriasis-Arthritis. ^a Zielpopulation laut Zulassung. ^b Patienten, welche auf ein DMARD (csDMARD oder Apremilast) unzureichend angesprochen haben und erstmalig für ein Biologikum in Frage kommen. ^c Patienten, welche bereits ein Biologikum erhalten haben.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein medizinischer Zusatznutzen liegt für Ixekizumab für die gesamte Population im Teilanwendungsgebiet A1 vor. Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein medizinischer Zusatznutzen besteht, entsprechen daher der Anzahl der GKV-Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 (siehe Tabelle 3-7). Es wird daher auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.4 verwendet und zitiert werden, verwiesen.

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.

Neben einer orientierenden Literaturrecherche wurde zur Erweiterung der Datenbasis eine GKV-Routinedatenanalyse basierend auf einer Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbasis (FDB) durchgeführt. Die Methodik wurde in Abschnitt 3.2.3 beschrieben.

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten im Anwendungsgebiet wurde der Beschluss des G-BA zu Apremilast sowie Secukinumab herangezogen.

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. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz®. [online]. Stand: Januar 2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 6. Februar 2018].
2. Ritchlin, C. T., Colbert, R. A., Gladman, D. D. Psoriatic Arthritis. *The New England journal of medicine* 2017; 376(10): 957-970.
3. Boehncke, W. H., Schon, M. P. Psoriasis. *Lancet (London, England)* 2015; 386(9997): 983-94.
4. Jandus, C., Bioley, G., Rivals, J. P., Dudler, J., Speiser, D. et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(8): 2307-17.
5. Kagami, S., Rizzo, H. L., Lee, J. J., Koguchi, Y., Blauvelt, A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *The Journal of investigative dermatology* 2010; 130(5): 1373-83.
6. Leijten, E. F., van Kempen, T. S., Boes, M., Michels-van Amelsfort, J. M., Hijnen, D. et al. Brief report: enrichment of activated group 3 innate lymphoid cells in psoriatic arthritis synovial fluid. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2015; 67(10): 2673-8.
7. Menon, B., Gullick, N. J., Walter, G. J., Rajasekhar, M., Garrood, T. et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2014; 66(5): 1272-81.
8. Noordenbos, T., Yeremenko, N., Gofita, I., van de Sande, M., Tak, P. P. et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis and rheumatism* 2012; 64(1): 99-109.
9. Raychaudhuri, S. P., Raychaudhuri, S. K., Genovese, M. C. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Molecular and cellular biochemistry* 2012; 359(1-2): 419-29.
10. Marinoni, B., Ceribelli, A., Massarotti, M. S., Selmi, C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Auto- immunity highlights* 2014; 5(1): 9-19.
11. Mensah, K. A., Schwarz, E. M., Ritchlin, C. T. Altered bone remodeling in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10(4): 311-7.

12. Nestle, F. O., Kaplan, D. H., Barker, J. Psoriasis. The New England journal of medicine 2009; 361(5): 496-509.
13. Guttman-Yassky, E., Lowes, M. A., Fuentes-Duculan, J., Zaba, L. C., Cardinale, I. et al. Low expression of the IL-23/Th17 pathway in atopic dermatitis compared to psoriasis. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) 2008; 181(10): 7420-7.
14. de Vlam, K., Gottlieb, A. B., Mease, P. J. Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management. Acta dermato-venereologica 2014; 94(6): 627-34.
15. Chandran, V. The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. Clinical reviews in allergy & immunology 2013; 44(2): 149-56.
16. Chandran, V., Schentag, C. T., Brockbank, J. E., Pellett, F. J., Shanmugarajah, S. et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(5): 664-7.
17. Moll, J. M., Wright, V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 1973; 32(3): 181-201.
18. Mease, P. J., Armstrong, A. W. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. Drugs 2014; 74(4): 423-41.
19. Ciocon, D. H., Kimball, A. B. Psoriasis and psoriatic arthritis: separate or one and the same? Br J Dermatol 2007; 157(5): 850-60.
20. Rahman, P., Elder, J. T. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. J Rheumatol 2012; 39(2): 431-3.
21. O'Rielly, D. D., Rahman, P. Genetics of psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014; 28(5): 673-85.
22. Karason, A., Love, T. J., Gudbjornsson, B. A strong heritability of psoriatic arthritis over four generations--the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. Rheumatology (Oxford, England) 2009; 48(11): 1424-8.
23. Eder, L., Haddad, A., Rosen, C. F., Lee, K. A., Chandran, V. et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2016; 68(4): 915-23.

24. Farhey, Y. Psoriatic Arthritis – Review of the Immunologic, Clinic and Therapeutic Aspects of an Inflammatory Systemic Disease. *Current Rheumatology Reviews* 2012; 8(1): 66-76.
25. Huynh, D.,Kavanaugh, A. Psoriatic arthritis: current therapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(13): 1755-64.
26. Moll, J. M.,Wright, V. Psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 1973; 3(1): 55-78.
27. Gottlieb, A., Korman, N. J., Gordon, K. B., Feldman, S. R., Lebwohl, M. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008; 58(5): 851-64.
28. Radtke, M. A., Reich, K., Beikert, F.,Augustin, M. [Psoriasis arthritis. An interdisciplinary challenge]. *Hautarzt* 2011; 62(10): 779-92.
29. Liu, J. T., Yeh, H. M., Liu, S. Y.,Chen, K. T. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World journal of orthopedics* 2014; 5(4): 537-43.
30. Peluso, R., Iervolino, S., Vitiello, M., Bruner, V., Lupoli, G. et al. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2015; 34(4): 745-53.
31. Boehncke, W. H.,Menter, A. Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. *American journal of clinical dermatology* 2013; 14(5): 377-88.
32. Dewing, K. A. Management of patients with psoriatic arthritis. *The Nurse practitioner* 2015; 40(4): 40-6.
33. Gladman, D. D., Antoni, C., Mease, P., Clegg, D. O.,Nash, P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii14-7.
34. Augustin, M., Reich, K., Blome, C., Schafer, I., Laass, A. et al. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol* 2010; 163(3): 580-5.

35. Rich, P., Scher, R. K. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 49(2): 206-12.
36. Husted, J. A., Tom, B. D., Schentag, C. T., Farewell, V. T., Gladman, D. D. Occurrence and correlates of fatigue in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(10): 1553-8.
37. McHugh, N. J., Balachrishnan, C., Jones, S. M. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2003; 42(6): 778-83.
38. Gladman, D. D., Menter, A. Introduction/overview on clinical registries. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii101-2.
39. Koolae, R. M., Takeshita, J., Ogdie, A. Epidemiology and Natural History of Psoriatic Arthritis: an Update What Dermatologists Need to Know. *Curr Derm Rep* 2013; 2: 66-76.
40. Helliwell, P. S., Taylor, W. J. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii3-8.
41. Husted, J. A., Thavaneswaran, A., Chandran, V., Eder, L., Rosen, C. F. et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(12): 1729-35.
42. Arumugam, R., McHugh, N. J. Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2012; 89: 32-5.
43. Gladman, D. D. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(5 Suppl 51): S62-5.
44. Horreau, C., Pouplard, C., Brenaut, E., Barnetche, T., Misery, L. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27 Suppl 3: 12-29.
45. Betteridge, N., Boehncke, W. H., Bundy, C., Gossec, L., Gratacos, J. et al. Promoting patient-centred care in psoriatic arthritis: a multidisciplinary European perspective on improving the patient experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 30(4): 576-85.

46. Haerle, P., Hartung, W., Lehmann, P., Ehrenstein, B., Schneider, N. et al. GEPARD-Patientenfragebogen - Erfassung von Patienten mit Psoriasisarthritis aus einem ambulanten dermatologischen Patientenpool. *Z Rheumatol* 2009; 1-6.
47. Taylor, W., Gladman, D., Helliwell, P., Marchesoni, A., Mease, P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(8): 2665-73.
48. Gossec, L., Smolen, J. S., Ramiro, S., de Wit, M., Cutolo, M. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(3): 499-510.
49. Gossec, L., Smolen, J. S., Gaujoux-Viala, C., Ash, Z., Marzo-Ortega, H. et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(1): 4-12.
50. Gladman, D. D., Helliwell, P., Mease, P. J., Nash, P., Ritchlin, C. et al. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis and rheumatism* 2004; 50(1): 24-35.
51. Mease, P. J., Antoni, C. E., Gladman, D. D., Taylor, W. J. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii49-54.
52. Healy, P. J., Helliwell, P. S. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2008; 59(5): 686-91.
53. Healy, P. J., Helliwell, P. S. Measuring dactylitis in clinical trials: which is the best instrument to use? *J Rheumatol* 2007; 34(6): 1302-6.
54. Mease, P. J. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 Suppl 11: S64-85.

55. Fries, J. F., Spitz, P., Kraines, R. G., Holman, H. R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis and rheumatism* 1980; 23(2): 137-45.
56. Fries, J. F., Spitz, P. W., Young, D. Y. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982; 9(5): 789-93.
57. Kvamme, M. K., Kristiansen, I. S., Lie, E., Kvien, T. K. Identification of cutpoints for acceptable health status and important improvement in patient-reported outcomes, in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010; 37(1): 26-31.
58. Finlay, A. Y. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; 152(5): 861-7.
59. Basra, M. K., Fenech, R., Gatt, R. M., Salek, M. S., Finlay, A. Y. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; 159(5): 997-1035.
60. Coates, L. C., Kavanaugh, A., Mease, P. J., Soriano, E. R., Laura Acosta-Felquer, M. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2016; 68(5): 1060-71.
61. Mease, P. J., Mittal, M., Joshi, A., Chen, N., Anderson, J. et al. SAT0578 Value of Treating Both Skin and Joint Manifestations of Psoriatic Arthritis: Post-HOC Analysis of the Adept Clinical Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015; 74: 870.
62. Rosen, C. F., Mussani, F., Chandran, V., Eder, L., Thavaneswaran, A. et al. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology (Oxford, England)* 2012; 51(3): 571-6.
63. Salaffi, F., Carotti, M., Gasparini, S., Intorcchia, M., Grassi, W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health and quality of life outcomes* 2009; 7: 25.
64. Alten, R., Strand, V., Conaghan, G. P., Huneault, L., Sullivan, E. et al. Psoriatic Arthritis Limits Patients' Abilities to Undertake Activities Crucial for Normal Daily Life and Impacts Happiness, Results from a Multinational Real-World Sample. [online]. Stand: September 2016. URL: <http://acrabstracts.org/abstract/psoriatic-arthritis-limits-patients-abilities-to-undertake->

activities-crucial-for-normal-daily-life-and-impacts-happiness-results-from-a-multinational-real-world-sample/ [Zugriff: 23. Oktober 2017].

65. Chandran, V., Bhella, S., Schentag, C., Gladman, D. D. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7): 936-9.
66. Ginsburg, I. H., Link, B. G. Feelings of stigmatization in patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1989; 20(1): 53-63.
67. Schmid-Ott, G., Kunsebeck, H. W., Jager, B., Sittig, U., Hofste, N. et al. Significance of the stigmatization experience of psoriasis patients: a 1-year follow-up of the illness and its psychosocial consequences in men and women. *Acta dermato-venereologica* 2005; 85(1): 27-32.
68. Vardy, D., Besser, A., Amir, M., Gesthalter, B., Biton, A. et al. Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147(4): 736-42.
69. Krueger, G., Koo, J., Lebwohl, M., Menter, A., Stern, R. S. et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Archives of dermatology* 2001; 137(3): 280-4.
70. Weiss, S. C., Kimball, A. B., Liewehr, D. J., Blauvelt, A., Turner, M. L. et al. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 47(4): 512-8.
71. Sampogna, F., Tabolli, S., Abeni, D., IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) investigators. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. *Acta dermato-venereologica* 2012; 92(3): 299-303.
72. Lebwohl, M. G., Bachelez, H., Barker, J., Girolomoni, G., Kavanaugh, A. et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014; 70(5): 871-81.e1-30.
73. Wozel, G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clinics in dermatology* 2008; 26(5): 448-59.

74. Chandran, V., Schentag, C. T., Gladman, D. D. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol* 2008; 35(3): 469-71.
75. Clegg, D. O., Reda, D. J., Mejias, E., Cannon, G. W., Weisman, M. H. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis and rheumatism* 1996; 39(12): 2013-20.
76. Kaltwasser, J. P., Nash, P., Gladman, D., Rosen, C. F., Behrens, F. et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis and rheumatism* 2004; 50(6): 1939-50.
77. Kingsley, G. H., Kowalczyk, A., Taylor, H., Ibrahim, F., Packham, J. C. et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2012; 51(8): 1368-77.
78. Salvarani, C., Macchioni, P., Olivieri, I., Marchesoni, A., Cutolo, M. et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28(10): 2274-82.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) [online]. Stand: 12. September 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_BAnz.pdf [Zugriff: 13. November 2017].
80. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab. [online]. Stand: 07. September 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf [Zugriff: 12. Januar 2018].
81. Antoni, C. E., Kavanaugh, A., Kirkham, B., Tutuncu, Z., Burmester, G. R. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis and rheumatism* 2005; 52(4): 1227-36.
82. Kavanaugh, A., Antoni, C. E., Gladman, D., Wassenberg, S., Zhou, B. et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(8): 1038-43.

83. Kavanaugh, A., McInnes, I., Mease, P., Krueger, G. G., Gladman, D. et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism* 2009; 60(4): 976-86.
84. Kavanaugh, A., van der Heijde, D., McInnes, I. B., Mease, P., Krueger, G. G. et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2012; 64(8): 2504-17.
85. Mease, P. J., Kivitz, A. J., Burch, F. X., Siegel, E. L., Cohen, S. B. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis and rheumatism* 2004; 50(7): 2264-72.
86. Rudwaleit, M., Van den Bosch, F., Kron, M., Kary, S., Kupper, H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(3): R117.
87. Gottenberg, J. E., Brocq, O., Perdriger, A., Lassoued, S., Berthelot, J. M. et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016; 316(11): 1172-1180.
88. Cush, J. J. Unusual toxicities with TNF inhibition: heart failure and drug-induced lupus. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(5 Suppl 35): S141-7.
89. Deepak, P., Stobaugh, D. J., Ehrenpreis, E. D. Infectious complications of TNF-alpha inhibitor monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in inflammatory bowel disease: analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD* 2013; 22(3): 269-76.
90. Ruderman, E. M. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford, England)* 2012; 51 Suppl 6: vi37-43.
91. Singh, J. A., Wells, G. A., Christensen, R., Tanjong Ghogomu, E., Maxwell, L. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011(2): 1-81.

92. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. [online]. Stand: April 2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 3. Dezember 2017].

93. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [online]. Stand: Juni 2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 3. Dezember 2017].

94. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. [online]. Stand: Februar 2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 3. Dezember 2017].

95. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. [online]. Stand: Januar 2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 3. Dezember 2017].

96. Cantini, F., Niccoli, L., Nannini, C., Cassara, E., Kaloudi, O. et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017; doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.008.

97. Kavanaugh, A., Ritchlin, C., Rahman, P., Puig, L., Gottlieb, A. B. et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6): 1000-6.

98. McInnes, I. B., Kavanaugh, A., Gottlieb, A. B., Puig, L., Rahman, P. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet (London, England)* 2013; 382(9894): 780-9.

99. Ritchlin, C., Rahman, P., Kavanaugh, A., McInnes, I. B., Puig, L. et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6): 990-9.

100. Betts, K. A., Griffith, J., Friedman, A., Zhou, Z. Y., Signorovitch, J. E. et al. An indirect comparison and cost per responder analysis of adalimumab, methotrexate and apremilast in the treatment of methotrexate-naïve patients with psoriatic arthritis. *Current medical research and opinion* 2016; 32(4): 721-9.

101. Lebwohl, M. G., Kavanaugh, A., Armstrong, A. W., Van Voorhees, A. S. US Perspectives in the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Patient and Physician Results from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. *American journal of clinical dermatology* 2016; 17(1): 87-97.

102. Mease, P. J., van der Heijde, D., Ritchlin, C. T., Okada, M., Cuchacovich, R. S. et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 79-87.

103. Nash, P., Kirkham, B., Okada, M., Rahman, P., Combe, B. et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2017; 389(10086): 2317-2327.

104. Bagel, J., Duffin, K. C., Bukhalo, M., Bobonich, M., Gill, A. et al. Ease of Use and Confidence Using Autoinjector to Administer Ixekizumab in a Phase 3 Trial Evaluated With the Subcutaneous Administration Assessment Questionnaire (SQAAQ). 74th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. Washington, DC. 2016.

105. Duffin, K. C., Bukhalo, M., Bobonich, M., Gill, A., Zhao, F. et al. Ease of Use and Confidence Using Prefilled Syringe to Administer Ixekizumab in a Phase 3 Trial (UNCOVER-A) Evaluated With the Subcutaneous Administration Assessment Questionnaire (SQAAQ). 74th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. Washington, DC. 2016.

106. Elsevier Health Analytics. Übersichtsbericht der Ergebnisse: Versorgungsforschung Psoriasis (Pso), Psoriasisarthritis (PsA) und axiale Spondyloarthritis (AxSpA) in Deutschland – eine retrospektive Analyse auf Routinedaten. 2017.

107. Andersohn, F., Walker, J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2016; 25(1): 106-9.

108. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. [online]. Stand: 2018. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html [Zugriff: 12. Januar 2018].

109. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2016 [online]. Stand: März

2017.

URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf [Zugriff: 23. Oktober 2017].

110. Lloyd, P., Ryan, C., Menter, A. Psoriatic arthritis: an update. *Arthritis* 2012; 2012: 176298.

111. Novartis Pharma GmbH. Secukinumab (Cosentyx®) - Modul 3B - Aktive PsA. [online]. Stand: 11. Dezember 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1270/2015-12-11_Modul3B_Secukinumab.pdf [Zugriff: 23.10.2017].

112. Soderlin, M. K., Borjesson, O., Kautiainen, H., Skogh, T., Leirisalo-Repo, M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(10): 911-5.

113. Savolainen, E., Kaipiainen-Seppanen, O., Kroger, L., Luosujarvi, R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003; 30(11): 2460-8.

114. Hoff, M., Gulati, A. M., Romundstad, P. R., Kavanaugh, A., Haugeberg, G. Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in central Norway: data from the Nord-Trondelag health study (HUNT). *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 60-4.

115. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. [online]. Stand: 28. April 2015. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausberechnung/Bevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 14. Dezember 2017].

116. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apremilast. [online]. Stand: 12. Oktober 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf [Zugriff: 13. November 2017].

117. Glintborg, B., Ostergaard, M., Dreyer, L., Krogh, N. S., Tarp, U. et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis and rheumatism* 2011; 63(2): 382-90.

118. Saad, A. A., Ashcroft, D. M., Watson, K. D., Hyrich, K. L., Noyce, P. R. et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(2): R52.

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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Kosten einer Behandlung mit Ixekizumab und den zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) anhand der Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch dargestellt. Zusätzlich werden die Kosten relevanter Zusatzleistungen für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) angegeben und daraus die Jahrestherapiekosten berechnet.

Gemäß des G-BA Beschlusses zur Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V von Apremilast bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist [1].

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln wird das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ zu Grunde gelegt [2].

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 angeben, 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 3-11: 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				
Ixekizumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> alle 28 Tage (80 mg s.c.)	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> alle 14 Tage (40 mg s.c.)	26	1
Etanercept	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich</u> 1x wöchentlich (50 mg s.c.)	52	1
Infliximab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> alle 8 Wochen (5 mg/kg i.v.)	6,5	1
Golimumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x monatlich (50 mg s.c. ^a)	12	1
Kombinationstherapien mit Methotrexat				
Methotrexat	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x wöchentlich (7,5 bis max. 30 mg/ Woche p.o.)	52	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>				
i.v.: intravenös; s.c.:subkutan; p.o.: per os.				
^a Empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht unter 100 kg.				
Angaben zum Behandlungsmodus beziehen sich ausschließlich auf die Erhaltungstherapie.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ixekizumab

Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine oder mehrere DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben [3].

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) alle vier Wochen. Für Patienten mit PsA mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wird das gleiche Dosierungsschema wie für Plaque-Psoriasis empfohlen. Dieses unterscheidet sich in der Erhaltungstherapie nicht von der Dosierung in der PsA.

Adalimumab

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine auf eine vorhergehende Basistherapie angesprochen haben [4].

Die empfohlene Dosis beträgt jede zweite Woche 40 mg Adalimumab.

Etanercept

Etanercept ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist [5].

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg Etanercept. Für die Kostendarstellung wird nur die Gabe von 50 mg Etanercept einmal wöchentlich berücksichtigt, da kein Kostenunterschied vorhanden ist.

Infliximab

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend gewesen ist. Infliximab wird verabreicht in Kombination mit Methotrexat oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist [6].

Infliximab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert, eine Tagesdosis von 5 mg/kg wird laut Fachinformation empfohlen. Daher ergibt sich eine Tagesdosis von 381,5 mg bei einem angesetzten Gewicht von 76,3 kg. Für den Verbrauch und die Kostendarstellung wurde ein gerundeter Verbrauch/Tagesdosis von 400 mg gemäß G-BA Beschluss zu Apremilast angesetzt [1]. Eine Dosis von 5 mg/kg wird als intravenöse Infusion (i.v.) verabreicht, gefolgt von weiteren Infusionen mit 5 mg/kg zwei und sechs Wochen nach der ersten Infusion, danach alle acht Wochen in der Indikation PsA.

Infliximab wird in der Regel in Kombination mit Methotrexat verabreicht. In diesem Fall wird Infliximab, wie bereits dargestellt, verabreicht. Zusätzlich erfolgt die Behandlung mit Methotrexat, wie weiter unten beschrieben.

Golimumab

Golimumab ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen mit DMARD unzureichend gewesen ist [7].

Die empfohlene Dosis von Golimumab in der Indikation PsA beträgt 50 mg einmal im Monat. Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 100 mg gegeben werden. Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ abgestellt wird [2].

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

Methotrexat in der Kombinationstherapie

Methotrexat-Tabletten sind für die Behandlung von schweren Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, indiziert [8]. Methotrexat kann in dieser Indikation auch als Injektionslösung (Fertigspritze) verabreicht werden [9]. Da die Behandlung mit Methotrexat-Tabletten jedoch die wirtschaftlichere Therapie ist, wird in den folgenden Abschnitten nur diese Therapie beschrieben. Da Patienten in der Realität jedoch auch mit Methotrexat-Fertigspritzen behandelt werden, sind die der GKV entstehenden Kosten möglicherweise höher als die hier dargestellte wirtschaftlichste Therapie mit Methotrexat-Tabletten.

Im Falle einer Kombinationstherapie wird Methotrexat (orale Darreichung) wie folgt verabreicht:

Methotrexat wird einmal wöchentlich verabreicht. Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich als orale Gabe. Die Dosierung wird schrittweise gesteigert, soll jedoch im Allgemeinen eine Wochendosis von 30 mg Methotrexat nicht überschreiten. Die obere Grenze der Preisspanne für die Jahrestherapiekosten ergibt sich aus 2 x 15 mg Tabletten [8]. Im Falle einer subkutanen Verabreichung ist eine wöchentliche Dosis von 25 mg nicht zu überschreiten [9].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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			
Ixekizumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> alle 28 Tage (80 mg s.c.)	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> alle 14 Tage (40 mg s.c.)	26
Etanercept	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich</u> 1x wöchentlich (50 mg s.c.)	52
Infliximab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> alle 8 Wochen (5 mg/kg i.v.)	6,5
Golimumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x monatlich (50 mg s.c. ^a)	12
Kombinationstherapie mit Methotrexat			
Methotrexat	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x wöchentlich (7,5 bis max. 30 mg/ Woche p.o.)	52
<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>			
i.v.: intravenös; s.c.: subkutan, p.o.: per os.			
^a Empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht unter 100 kg. Angaben zum Behandlungsmodus beziehen sich ausschließlich auf die Erhaltungstherapie.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixekizumab	Zielpopulation	13	alle 28 Tage 80 mg s.c.	Amtliche DDD nicht verfügbar. Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.040 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Zielpopulation	26	alle 14 Tage (40 mg s.c.)	359 DDD (amtliche DDD: 2,9 mg)
Etanercept	Zielpopulation	52	1x wöchentlich (50 mg s.c.)	371,43 DDD (amtliche DDD: 7 mg)
Infliximab	Zielpopulation	6,5	alle 8 Wochen (5 mg/kg i.v.)	661 DDD (amtliche DDD: 3,75 mg)
Golimumab	Zielpopulation	12	1 x monatlich (50 mg s.c. ^a)	361,45 DDD (amtliche DDD: 1,66 mg)
Kombinationstherapien mit Methotrexat				
Methotrexat	Zielpopulation	52	1 x wöchentlich (7,5 bis max. 30 mg/ Woche p.o.)	156 – 624 DDD (amtliche DDD: 2,5 mg)
DDD: Defined Daily Dose; i.v.: intravenös; s.c.: subkutan, p.o.: per os. ^a Empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht unter 100 kg. Für die Berechnung des Verbrauchs von körpergewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln wird das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik Mikrozensus 2013 zugrunde gelegt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 3-13 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 2018 ermittelt. Die Fassung wurde vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information herausgegeben [10].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch in DDD der einzelnen Arzneimittel aus Tabelle 3-13 wurde wie folgt hergeleitet.

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

Zur Berechnung der benötigten Gesamtwirkstoffmenge pro Patient und Jahr wurde die Anzahl der Behandlungstage mit der verabreichten Wirkstoffmenge pro Gabe multipliziert. Für Infliximab wurde zur Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge von einem durchschnittlichen Körpergewicht in der deutschen Bevölkerung (≥ 18 Jahren) von 76,3 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik Mikrozensus 2013, ausgegangen.

Tabelle 3-14: Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Arzneimittel	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Verbrauch pro Gabe	Gesamtmenge pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ixekizumab	13	80 mg	1.040 mg (13 x 80 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab	26	40 mg	1.040 mg (26 x 40 mg)
Etanercept	52	50 mg	2.600 mg (52 x 50 mg)
Infliximab	6,5	5 mg/kg	2.480 mg (6,5 x [5 mg x 76,3 kg])
Golimumab	12	50 mg ^a	600 mg (12 x 50 mg)
Kombinationstherapie mit Methotrexat			
Methotrexat	52	7,5 - 30 mg (p.o.)	390 mg – 1.560 mg (52 x 7,5 mg; 52 x 30 mg)
p.o.: per os.			
^a Empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht unter 100 kg.			

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

Zur Berechnung der DDD für die jeweiligen Arzneimittel wurde die berechnete Gesamtmenge an Wirkstoff pro Jahr durch die amtliche DDD (Angaben der DDD in der amtlichen deutschen ATC Klassifikation) dividiert.

Tabelle 3-15: Berechnung der DDD des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Arzneimittel	Gesamtmenge pro Jahr	Amtliche DDD	Berechnete DDD (gerundet)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ixekizumab	1.040 mg	nicht verfügbar	Jahresdurchschnittsverbrauch: 1,04 g
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab	1.040 mg	2,9 mg	$1.040 \text{ mg} / 2,9 \text{ mg} = 359 \text{ DDD}$
Etanercept	2.600 mg	7 mg	$2.600 \text{ mg} / 7 \text{ mg} = 371,43 \text{ DDD}$
Infliximab	2.480 mg	3,75 mg	$2.480 \text{ mg} / 3,75 \text{ mg} = 661 \text{ DDD}$
Golimumab	600 mg	1,66 mg	$600 \text{ mg} / 1,66 \text{ mg} = 361,45 \text{ DDD}$
Kombinationstherapie mit Methotrexat			
Methotrexat	390 mg – 1.560 mg	2,5 mg	$390 \text{ mg} / 2,5 \text{ mg} = 156 \text{ DDD}$ $1.560 \text{ mg} / 2,5 \text{ mg} = 624 \text{ DDD}$
DDD: Defined Daily Dose.			

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: 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		
Ixekizumab	5.805,62 €(3 Pens à 80 mg)	5.475,56 €[1,77 € , 328,29 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Adalimumab	5.231,36 €(6 Fertigspritzen oder - Pens à 40 mg)	4.934,10 €[1,77 € , 295,49 €]
Etanercept ^d	5.231,36 €(12 Fertigspritzen oder - Pens à 50 mg)	4.934,10 €[1,77 € , 295,49 €]
Infliximab ^d	3.751,43 €(4 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)	3.497,27€[1,77 € , 210,97€, 41,42€ ^e]
Golimumab	5.308,97 €(3 Fertigspritzen à 50 mg)	5.007,28 €[1,77 € , 299,92 €]
Kombinationstherapie mit Methotrexat		
Methotrexat 7,5 mg	33,42 € (30 Tabletten à 7,5 mg)	29,88 €[1,77 € , 1,77€]
Methotrexat 15 mg	57,45 € (30 Tabletten à 15 mg)	52,00 €[1,77 € , 3,68 €]
^a Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 EUR). ^b Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V. ^c Preismoratoriumsrabatt nach § 130 a Abs. 3 a SGB V. ^d Etanercept und Infliximab-Biosimilars sind verfügbar. Aufgrund des geringen Marktanteils und der mangelnden Substituierbarkeit von Biosimilars wird hier jedoch der Enbrel bzw. Remicade-Preis angegeben. ^e Festbetrag.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der jeweiligen ZVT wurde der Lauer-Taxe (Stand:5. Januar 2018) entnommen [11].

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € sowie den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V.

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 3-17 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 3-17: 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.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixekizumab,	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1 x vor der Therapie	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab,	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1 x vor Therapie	1
		Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	1 x vor Therapie	1
		Virale Hepatitis Serologie	1 x vor Therapie	1
Infliximab	Zielpopulation	Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge	1 x pro Behandlung	6,5
		Herstellung parenteraler Lsg. mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Behandlung	6,5
HBV: Hepatitis B Virus; Lsg.: Lösung.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 Ixekizumab und den jeweiligen ZVT entnommen. Für alle Therapien wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen.

Ixekizumab

Ixekizumab darf Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose sollte vor Behandlungsbeginn mit Ixekizumab eine Anti- Tuberkulose - Therapie in Erwägung gezogen werden. Somit soll vor der Therapie mit Ixekizumab ein Tuberkulose-Ausschluss erfolgen [3].

Adalimumab

Bei einer Therapie mit Adalimumab müssen Patienten laut Fachinformation im Hinblick auf Infektionen, vor, während (einmal pro Quartal) und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. 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 Adalimumab auf eine Hepatitis B Virus (HBV)-Infektion untersucht werden [4].

Etanercept

Bei einer Behandlung mit Etanercept müssen alle Patienten laut Fachinformation vor Behandlungsbeginn sowohl auf eine aktive als auch inaktive („latente“) Tuberkulose hin untersucht werden. Dies schließt eine gründliche Anamnese bezüglich Tuberkulosevorerkrankungen und möglichen Tuberkulosekontakten ein. Entsprechende Voruntersuchungen wie Tuberkulin-Hauttests und Röntgen-Thorax-Aufnahmen sollen durchgeführt werden [5].

Des Weiteren müssen Patienten vor Einleitung der Therapie auf eine Hepatitis-B Infektion hin getestet werden.

Infliximab

Laut Fachinformation ist Infliximab i.v. über einen Zeitraum von 2 Stunden zu verabreichen [6]. 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. Alle Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde, sind nach der Infusion mindestens 1-2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten; hierfür fallen pro Behandlung Infusionskosten für ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge an. Die anfallenden Kosten zur Herstellung und Verabreichung einer Infusion fallen während der Erhaltungsphase 6,5-mal pro Jahr 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 Röntgen-Thorax-Aufnahme durchgeführt werden. Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Infliximab eingeleitet wird.

Golimumab

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

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn der Therapie mit Golimumab auf eine HBV-Infektion untersucht werden [7].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung): Tuberkulintestung (EBM: 02200)	0,95 (9 Punkte)
Test auf latente und aktive Tuberkulose: Quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN- γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (EBM: 32670) Tuberkulintestung (EBM: 02200) Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, 2 Ebenen (EBM: 34241) Konsiliarpauschale (EBM: 24211)	58,00 0,95 (9 Punkte) 16,01 (152 Punkte) 4,63 (44 Punkte)
Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung): HBV-DNA (EBM: 32823)	89,50
Virale Hepatitis Serologie: HBs-Antigen (EBM: 32781) anti-HBs-Antikörper (EBM: 32617) anti-HBc-Antikörper (EBM: 32614)	5,50 5,50 5,90
Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge - Infusionen (EBM: 01510)	52,86 (502 Punkte)
Herstellung parenteraler Lsg. mit monoklonalem Antikörper	71,00
HBc: Hepatitis B Core-Antigen; HBs: Hepatitis B (Surface); HBV: Hepatitis B-Virus; IFN: Interferon; Lsg.: Lösung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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. Die Kostenangaben ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [12].

Für Infliximab wird gemäß S3-Leitlinie eine Patientenüberwachung nach der Infusion empfohlen, die über die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge abgerechnet wird [13]. Für die Berechnung der Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (z.B. Infliximab) wurde die Anlage 3 (Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015) des Vertrags über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelverordnung) herangezogen [14].

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (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.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet A1 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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel im Teilanwendungsgebiet A1				
Ixekizumab	Teilanwendungsgebiet A1	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	80,54	1.619.015,08
Summe Ixekizumab			80,54	1.619.015,08
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet A1				
Adalimumab, Etanercept, Golimumab,	Teilanwendungsgebiet A1	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-	80,54	1.619.015,08

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Thorax-Aufnahme		
		Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	89,50	1.799.129,00
		Virale Hepatitis Serologie	16,90	339.723,80
Summe für Adalimumab, Etanercept, Golimumab,			186,94	3.757.867,88
Infliximab	Teilanwendungsgebiet A1	Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	343,59	6.906.846,18
		Infusionskosten (Herstellung parenteraler Lsg. mit monoklonalem Antikörper)	461,50	9.277.073,00
		Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung) inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	80,54	1.619.015,08

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	89,50	1.799.129,00
		Virale Hepatitis Serologie	16,90	339.723,80
Summe für Infliximab			992,03	19.941.787,06

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet A2 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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel im Teilanwendungsgebiet A2				
Ixekizumab	Teilanwendungsgebiet A2	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	80,54	727.356,74
Summe Ixekizumab			80,54	727.356,74
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet A2				
Adalimumab, Etanercept, Golimumab,	Teilanwendungsgebiet A2	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	80,54	727.356,74
		Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	89,50	808.274,50

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Virale Hepatitis Serologie	16,90	152.623,90
Summe für Adalimumab, Etanercept, Golimumab,			186,94	1.688.255,14
Infliximab	Teilanwendungsgebiet A2	Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	343,59	3.102.961,29
		Infusionskosten (Herstellung parenteraler Lsg. mit monoklonalem Antikörper)	461,50	4.167.806,50
		Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung) inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	80,54	727.356,74
		Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	89,50	808.274,50
		Virale Hepatitis Serologie	16,90	152.623,90
Summe für Infliximab			992,03	8.959.022,93

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) 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.

Die Jahrestherapiekosten für die GKV im Teilanwendungsgebiet A1 und A2 werden berechnet, indem die Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Anzahl der Patienten in dem jeweiligen Teilanwendungsgebiet multipliziert werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilanwendungsgebiet A1 (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (min)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (max)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (min)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (max)
Zu bewertendes Arzneimittel im Teilanwendungsgebiet A1					
Ixekizumab:	Teil-anwendungs- gebiet A1				
Arzneimittelkosten		23.727,43	23.727,43	476.968.797,86	476.968.797,86
Zusatzkosten		80,54	80,54	1.619.015,08	1.619.015,08
Gesamtkosten		23.807,97	23.807,97	478.587.812,94	478.587.812,94
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet A1					
Adalimumab:	Teil-anwendungs- gebiet A1				
Arzneimittelkosten		21.381,10	21.381,10	429.802.872,20	429.802.872,20
Zusatzkosten		186,94	186,94	3.757.867,88	3.757.867,88
Gesamtkosten		21.568,04	21.568,04	433.560.740,08	433.560.740,08
Etanercept:	Teil-anwendungs- gebiet A1				
Arzneimittelkosten		21.381,10	21.381,10	429.802.872,20	429.802.872,20
Zusatzkosten		186,94	186,94	3.757.867,88	3.757.867,88
Gesamtkosten		21.568,04	21.568,04	433.560.740,08	433.560.740,08
Infliximab:	Teil-anwendungs- gebiet A1				
Arzneimittelkosten		22.732,26	22.732,26	456.963.890,52	456.963.890,52
Zusatzkosten		992,03	992,03	19.941.787,06	19.941.787,06
Gesamtkosten		23.724,29	23.724,29	476.905.677,58	476.905.677,58
Golimumab:					
Arzneimittelkosten		20.029,12	20.029,12	402.625.370,24	402.625.370,24

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (min)	Jahrestherapienkosten pro Patient in Euro (max)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (min)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (max)
Zusatzkosten	Teilanwendungsgebiet A1	186,94	186,94	3.757.867,88	3.757.867,88
Gesamtkosten		20.216,06	20.216,06	406.383.238,12	406.383.238,12
Kombinationstherapie mit Methotrexat					
Methotrexat:	Teilanwendungsgebiet A1				
Arzneimittelkosten		51,79	180,27	1.041.082,58	3.623.787,54
Gesamtkosten		51,79	180,27	1.041.082,58	3.623.787,54

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilanwendungsgebiet A2 (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (min)	Jahrestherapienkosten pro Patient in Euro (max)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (min)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (max)
Zu bewertendes Arzneimittel im Teilanwendungsgebiet A2					
Ixekizumab:	Teilanwendungsgebiet A2				
Arzneimittelkosten		23.727,43	23.727,43	214.282.420,33	214.282.420,33
Zusatzkosten		80,54	80,54	727.356,74	727.356,74
Gesamtkosten		23.807,97	23.807,97	215.009.777,07	215.009.777,07
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet A2					
Adalimumab:	Teilanwendungsgebiet A2				
Arzneimittelkosten		21.381,10	21.381,10	193.092.714,10	193.092.714,10
Zusatzkosten		186,94	186,94	1.688.255,14	1.688.255,14
Gesamtkosten		21.568,04	21.568,04	194.780.969,24	194.780.969,24
Etanercept:	Teilanwendungsgebiet A2				
Arzneimittelkosten		21.381,10	21.381,10	193.092.714,10	193.092.714,10
Zusatzkosten		186,94	186,94	1.688.255,14	1.688.255,14
Gesamtkosten		21.568,04	21.568,04	194.780.969,24	194.780.969,24
Infliximab:					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (min)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (max)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (min)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (max)
Arzneimittelkosten	Teilanzwendungsgebiet A2	22.732,26	22.732,26	205.295.040,06	205.295.040,06
Zusatzkosten		992,03	992,03	8.959.022,93	8.959.022,93
Gesamtkosten		23.724,29	23.724,29	214.254.062,99	214.254.062,99
Golimumab:	Teilanzwendungsgebiet A2				
Arzneimittelkosten		20.029,12	20.029,12	180.882.982,72	180.882.982,72
Zusatzkosten		186,94	186,94	1.688.255,14	1.688.255,14
Gesamtkosten		20.216,06	20.216,06	182.571.237,86	182.571.237,86
Kombinationstherapie mit Methotrexat					
Methotrexat:	Teilanzwendungsgebiet A2				
Arzneimittelkosten		51,79	180,27	467.715,49	1.628.018,37
Gesamtkosten		51,79	180,27	467.715,49	1.628.018,37

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.

Angaben zu Versorgungsanteilen

Aufgrund der in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen momentanen medizinischen Weiterentwicklung im Bereich der PsA und den damit verbundenen letztlich erfolgten und in naher und mittelfristiger Zukunft zu erwartenden Markteintritten, sind Versorgungsanteile für Ixekizumab in den nächsten fünf Jahren nicht valide schätzbar. Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl, der in der Realität in den Teilanzwendungsgebieten A1 und A2 mit Ixekizumab behandelten

Patienten, kleiner ist als die zuvor berechnete Größe der Zielpopulation. Welcher Anteil dabei auf welches Arzneimittel entfällt ist bereits jetzt durch die meist vorhandene Vielzahl von Indikationen der einzelnen Wirkstoffe nicht eindeutig möglich.

Im Anwendungsgebiet stehen den Ärzten die seit mehreren Jahren zugelassenen Biologika Etanercept (seit 2004), Infliximab (seit 2005), Adalimumab (seit 2007), Golimumab (seit 2011) und Certolizumab Pegol (seit 2013), wie auch die seit 2015 zugelassenen Wirkstoffe Apremilast und Secukinumab zur Verfügung. Des Weiteren werden bereits in diesem Jahr sowie auch in den Folgejahren weitere Therapieoptionen für die PsA hinzukommen, was eine realistische Abschätzung der Marktdurchdringung zusätzlich erschwert.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis Ogenannten 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.

Abschnitt 3.3.1:

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus den Fachinformationen herangezogen.

Abschnitt 3.3.2:

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige ZVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Abschnitt 3.3.3:

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf:

- dem Herstellerabgabepreis für Taltz[®], der vom pU zur Verfügung gestellt wurde,
- und den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130 a SGB V.

Die Berechnung der Kosten für die jeweilige ZVT beruht auf:

- den Herstellerabgabepreisen und Apothekeneinkaufspreisen, die der Lauer-Taxe entnommen wurden,
- und den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130 a SGB V.

Der Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige ZVT wurde ausgehend von den Fachinformationen ermittelt.

Abschnitt 3.3.4:

Die Angaben zu zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden aus den jeweiligen Fachinformationen von Ixekizumab und der jeweiligen ZVT abgeleitet.

Aktuelle Preisinformationen wurden in der Lauer-Taxe (Zugriff am 5. Januar 2018) und im EBM-Katalog (Zugriff am 5. Januar 2018) recherchiert.

Abschnitt 3.3.5:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Angaben aus den jeweiligen Fachinformationen zu Grunde gelegt, sowie die Angaben zu Kosten aus der Lauer Taxe und zu berücksichtigenden Rabatten (gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz). Außerdem wurde die Größe der beschriebenen Zielpopulation bzw. die Population im Teilanwendungsgebiet A1 und A2 zu Grunde gelegt.

Abschnitt 3.3.6:

Es wurden keine Angaben zu den Versorgungsanteilen gemacht.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apremilast. [online]. Stand: 12. Oktober 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf [Zugriff: 13. November 2017].
2. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [online]. Stand: 05. November 2014. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 13. November 2017].
3. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz®. [online]. Stand: Januar 2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 6. Februar 2018].
4. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. [online]. Stand: April 2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 3. Dezember 2017].
5. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel ® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen. [online]. Stand: März 2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 3. Dezember 2017].
6. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [online]. Stand: Juni 2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 3. Dezember 2017].
7. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. [online]. Stand: Februar 2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 3. Dezember 2017].
8. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation metex® 7,5 mg/10 mg Tabletten. [online]. Stand: November 2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 3. Dezember 2017].
9. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung. [online]. Stand: April 2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 3. Dezember 2017].
10. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. [online]. Stand: 2018. URL:

<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/atcddd/version2018/atc-ddd-amtlich-2018.pdf> [Zugriff: 01. Februar 2018].

11. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer Taxe. [online]. Stand: 01. Januar 2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx> [Zugriff: 05. Januar 2018].

12. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des EBM [online]. Stand: 04. Januar 2018. URL: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff: 31. Januar 2018].

13. Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U., Ockenfels, H. M., Philipp, S. et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Archives of dermatological research 2012; 304(2): 87-113.

14. GKV Spitzenverband. Anlage 3 der Hilfstaxe - Preisbildung für parenterale Lösungen. 2015: 1-15.

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 Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Ixekizumab entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Ixekizumab ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen Erfahrung hat, für die Ixekizumab angezeigt ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) alle vier Wochen. Für Patienten mit PsA mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wird das gleiche Dosierungsschema wie für Plaque-Psoriasis empfohlen (d.h. 160 mg mittels subkutaner Injektion in Woche 0, gefolgt von 80 mg in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12; die anschließende Erhaltungsdosis beträgt 80 mg alle 4 Wochen).

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur eingeschränkte Informationen für Personen ab 75 Jahre vor.

Patienten mit eingeschränkter Leber und Nierenfunktion

Ixekizumab wurde in diesen Patientenpopulationen nicht untersucht. Es können daher keine Dosisempfehlungen abgegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ixekizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt keinen relevanten Einsatz von Ixekizumab bei Kindern unter sechs Jahren zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Es gibt keinen relevanten Einsatz von Ixekizumab bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung der PsA.

Art der Anwendung

Ixekizumab wird als subkutane Injektion verabreicht. Die Injektionsstellen sollten abgewechselt werden. Wenn möglich, sollten Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden. Die Lösung (Spritze) darf nicht geschüttelt werden.

Nach einer entsprechenden Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten Ixekizumab selbst injizieren, wenn ein Arzt dies als angebracht empfindet. Der Arzt sollte jedoch angemessene Nachkontrollen der Patienten sicherstellen.

Gegenanzeigen

Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante aktive Infektionen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Infektionen***

Die Behandlung mit Ixekizumab führt zu einer erhöhten Infektionsrate, wie etwa Infektionen der oberen Atemwege, orale Candidose, Konjunktivitis und Tinea-Infektionen.

Ixekizumab sollte bei Patienten mit klinisch relevanten chronischen Infektionen mit Vorsicht angewendet werden. Sollte sich eine solche Infektion entwickeln, ist der Patient sorgfältig zu überwachen. Die Behandlung mit Ixekizumab ist zu unterbrechen, falls der Patient auf eine Standardtherapie nicht anspricht oder die Infektion schwerwiegend wird. Ixekizumab sollte nicht erneut verabreicht werden, bis die Infektion ausgeheilt ist.

Ixekizumab darf Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose sollte vor Behandlungsbeginn mit Ixekizumab eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Überempfindlichkeit

Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich einiger Fälle von Anaphylaxie, Angioödem, Urtikaria und, in seltenen Fällen, späte (10-14 Tage nach der Injektion) schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich ausgedehnter Urtikaria, Dyspnoe und hoher Antikörpertiter, berichtet. Falls eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte die Verabreichung von Ixekizumab sofort unterbrochen und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Entzündliche Darmerkrankungen

Es wurden Fälle einer Neuerkrankung oder einer Exazerbation von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet. Bei der Verschreibung von Ixekizumab an Personen mit entzündlichen Darmerkrankungen einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist Vorsicht geboten und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Impfungen

Ixekizumab sollte nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen angewendet werden. Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Lebendimpfstoffe vor. Zum Ansprechen auf inaktivierte Impfstoffe stehen unzureichende Daten zur Verfügung.

Sonstige Bestandteile

Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 80 mg Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit von Ixekizumab in Kombination mit anderen Immunmodulatoren oder mit einer Phototherapie wurde in Studien zur Plaque-Psoriasis nicht untersucht.

Es wurden keine in vivo-Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Es gibt keine Berichte zur Rolle von IL-17 bei der Regulierung von Cytochrom P450 (CYP450)-Enzymen. Die Bildung einiger CYP450-Enzyme ist allerdings im Verlaufe einer chronischen Entzündung durch die erhöhten Konzentrationen von Zytokinen unterdrückt. Eine entzündungshemmende Behandlung, wie mit dem IL 17A-Inhibitor Ixekizumab, könnte daher zu einer Normalisierung der CYP450-Enzym Spiegel und dadurch begleitend zu einer geringeren Exposition mit durch CYP450 metabolisierten Begleitmedikationen führen. Deshalb kann ein klinisch relevanter Effekt auf CYP450-Substrate mit engem therapeutischen Index, bei denen die Dosis individuell angepasst wird (z.B. Warfarin), nicht ausgeschlossen werden. Bei Einleitung einer Therapie mit Ixekizumab bei Patienten, die mit solchen Arzneimitteln behandelt werden, sollte daher eine therapeutische Überwachung erwogen werden.

Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet, wenn Ixekizumab in Kombination mit Methotrexat und/oder Kortikosteroiden bei Patienten mit PsA verabreicht wurde.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und für mindestens zehn Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen nur eingeschränkte Daten zur Anwendung von Ixekizumab bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen in Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Ixekizumab während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ixekizumab in die Muttermilch übergeht oder nach oraler Aufnahme systemisch resorbiert wird. Ixekizumab wurde jedoch in niedrigen Dosen in die Milch von Langschwanzmakaken ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden,

ob entweder das Stillen oder die Behandlung mit Ixekizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Wirkung von Ixekizumab auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle und Infektionen der oberen Atemwege (am häufigsten Nasopharyngitis).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Berichten seit Markteinführung sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit angeordnet, beginnend mit den häufigsten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt. Zusätzlich basiert die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung auf den folgenden Häufigkeitsdefinitionen: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Insgesamt wurden 7339 Patienten in verblindeten und offenen klinischen Studien zu Plaque-Psoriasis, PsA und anderen Autoimmunkrankheiten mit Ixekizumab behandelt. Davon erhielten 4500 Patienten Ixekizumab für mindestens ein Jahr, was umgerechnet einer Exposition von 13.645,6 Patientenjahren entspricht.

Zu Plaque-Psoriasis wurden drei placebo-kontrollierte Phase 3 Studien gepoolt, um die Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Placebo bis zu 12 Wochen nach Beginn der Behandlung zu beurteilen. Insgesamt wurden die Daten von 3.119 Patienten bewertet (1.161 Patienten mit 80 mg alle vier Wochen, 1.167 Patienten mit 80 mg alle zwei Wochen und 791 Patienten mit Placebo).

Zu PsA wurden zwei placebo-kontrollierte Phase 3 Studien gepoolt, um die Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen nach Beginn der Behandlung zu beurteilen. Insgesamt wurden Daten von 678 Patienten ausgewertet (229 Patienten mit 80 mg alle vier Wochen, 225 Patienten mit 80 mg alle zwei Wochen und 224 Patienten mit Placebo). Das Sicherheitsprofil, das für Patienten mit PsA unter Behandlung

mit Ixekizumab beobachtet wurde, stimmt mit dem für Patienten mit Plaque-Psoriasis mit Ausnahme der Häufigkeiten für die Nebenwirkungen Influenza und Konjunktivitis überein; diese waren bei Patienten mit PsA häufig.

Tabelle 3-23: Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien^a

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege ^b
	Häufig	Tinea-Infektion, Herpes simplex (mukokutan) ^c
	Gelegentlich	Influenza ⁱ , Rhinitis, orale Candidose ^d , Konjunktivitis ⁱ , Phlegmone ^e
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie ^g , Thrombozytopenie ^g
Erkrankungen des Immunsystems ^g	Gelegentlich	Angioödeme
	Selten	Anaphylaxie ^h
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Oropharyngeale Schmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Urtikaria, Rash, Ekzeme
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle ^f

^a Placebokontrollierte klinische Studien (Phase III) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis behandelt mit Ixekizumab 80 mg Q2W, Ixekizumab 80 mg Q4W oder Placebo über eine Therapiedauer von bis zu 12 Wochen oder bei Patienten mit aktiver PsA, die mit Ixekizumab 80 mg Q4W oder Placebo über eine Therapiedauer von bis zu 24 Wochen behandelt wurden.

^b Infektionen der oberen Atemwege umfassen Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege.

^c Herpes simplex (mukokutan) ist definiert als Ereignisse mit den bevorzugten Bezeichnungen orales Herpes, Herpes simplex, Herpes genitalis, Herpes dermatitis und genitales Herpes simplex.

^d Orale Candidose definiert als Ereignisse mit den bevorzugten Bezeichnungen orale Candidose und orale Pilzinfektion.

^e Phlegmone umfasst Staphylokokken-Phlegmone, Phlegmone am äußeren Ohr sowie Erysipel.

^f Bei Plaque-Psoriasis-Studien waren Reaktionen an der Injektionsstelle bei Personen mit einem Körpergewicht < 60 kg häufiger als bei der Gruppe mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg (25% vs. 14% für die kombinierten Gruppen mit Q2W und Q4W). Bei Studien zu PsA waren Reaktionen an der Injektionsstelle bei Personen mit einem Körpergewicht < 100 kg häufiger als bei der Gruppe mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg (24% vs. 13% für die kombinierten Gruppen mit Q2W und Q4W). Die erhöhte Häufigkeit der Reaktionen an der Injektionsstelle in den kombinierten Gruppen mit Q2W und Q4W führte nicht zu einem häufigeren Abbruch der Studien zu Plaque-Psoriasis und PsA.

^g Basierend auf berichteten unerwünschten Ereignissen.

^h Basierend auf Berichten seit Markteinführung.

ⁱ Nebenwirkungen bei Patienten in den Studien zu Plaque-Psoriasis und PsA, die mit Ixekizumab behandelt wurden, waren vergleichbar; mit der Ausnahme der Häufigkeiten von Influenza (häufig) und Konjunktivitis (häufig) in klinischen Studien zu PsA.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Basierend auf Daten zu Nebenwirkungen von 4.204 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (4.729,7 Patientenjahren) und 1.117 Patienten mit aktiver PsA (1.050,6 Patientenjahren), die mindestens eine Dosis von Ixekizumab erhalten haben.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Die am häufigsten beobachteten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erytheme und Schmerzen. Diese Reaktionen waren überwiegend von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und führten nicht zum Absetzen von Taltz.

Infektionen

In den placebo-kontrollierten Abschnitten der Phase 3 Studien bei Plaque-Psoriasis wurden bei 27,2% der für bis zu 12 Wochen mit Ixekizumab behandelten Patienten Infektionen berichtet, verglichen mit 22,9% der Patienten unter Placebo.

Die Mehrzahl dieser Infektionen waren nicht schwerwiegend, sondern von leichtem bis moderatem Schweregrad und machten meist kein Absetzen der Behandlung erforderlich. Schwerwiegende Infektionen traten bei 13 (0,6%) der mit Ixekizumab behandelten Patienten und bei 3 (0,4%) der mit Placebo behandelten Patienten auf. Über die gesamte Behandlungsdauer wurden Infektionen bei 52,8% der mit Ixekizumab behandelten Patienten (49,6 pro 100 Patientenjahren) berichtet. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 1,6% der mit Ixekizumab behandelten Patienten (1,5 pro 100 Patientenjahren) berichtet.

Die Infektionsraten, die in den klinischen Studien bei Plaque-Psoriasis und PsA beobachtet werden konnten, waren vergleichbar, mit der Ausnahme von den Nebenwirkungen Influenza und Konjunktivitis, die häufig bei Patienten mit PsA auftraten.

Laboruntersuchung auf Neutropenie und Thrombozytopenie

In den Plaque-Psoriasis-Studien entwickelten 9% der mit Ixekizumab behandelten Patienten eine Neutropenie. In den meisten Fällen lag die Neutrophilenzahl im Blut bei ≥ 1.000 Zellen/mm³. Ein solcher Grad der Neutropenie kann weiterbestehen, fluktuieren oder vorübergehend sein. 0,1% der Patienten unter Ixekizumab entwickelten eine Neutrophilenzahl von < 1.000 Zellen/mm³. Im Allgemeinen erforderte die Neutropenie kein Absetzen von Ixekizumab.

3% der mit Ixekizumab behandelten Patienten mit einem normalen Ausgangswert der Thrombozytenzahl zeigten eine Verminderung dieser Zahl auf < 150.000 Zellen/mm³ bis ≥ 75.000 Zellen/mm³. Die Thrombozytopenie kann weiterbestehen, fluktuieren oder vorübergehend sein.

In klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis und zur PsA war die Häufigkeit von Neutropenie und Thrombozytopenie vergleichbar.

Immunogenität

Ungefähr 9-17% der mit dem empfohlenen Dosisschema von Ixekizumab behandelten Patienten mit Plaque-Psoriasis entwickelten Antikörper gegen Ixekizumab. Bei der Mehrzahl dieser Patienten waren die Titer niedrig und in der bis zu 60 Wochen dauernden Therapie nicht mit einem verminderten klinischen Ansprechen verbunden. Allerdings zeigte ungefähr 1% der mit Ixekizumab behandelten Patienten nachweislich neutralisierende Antikörper zusammen mit niedrigen Arzneimittelkonzentrationen und reduziertem klinischen Ansprechen.

Ungefähr 11% der Patienten mit PsA, die mit dem empfohlenen Dosisschema von Ixekizumab bis zu 52 Wochen behandelt wurden, entwickelten Antikörper gegen Ixekizumab, von denen die meisten einen niedrigen Titer aufwiesen. Etwa 8% der mit Ixekizumab behandelten Patienten zeigten neutralisierende Antikörper. Es wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von neutralisierenden Antikörpern und der Wirkstoffkonzentration oder der Wirksamkeit beobachtet.

Es konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Immunogenität und behandlungsbedingten Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 180 mg subkutan ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. In den klinischen Studien wurde von Überdosierungen von bis zu 240 mg subkutan als Einzelgabe ohne schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. Im Falle einer Überdosierung wird zu einer Überwachung des Patienten auf Zeichen oder Symptome von unerwünschten Wirkungen sowie zur sofortigen Einleitung einer geeigneten symptomatischen Behandlung geraten.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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.

Ixekizumab ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (SmPC Annex IIB, [2]).

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt [2].

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (SmPC, Annex IID, [2]).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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.

Der RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen [3].

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Ixekizumab sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der SmPC [2].

Eine Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung ist in Tabelle 3-24 dargestellt.

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Infektionen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8)	Keine
Überempfindlichkeit	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.3 und 4.4)	Keine
Neutropenie	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.8)	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn und ulzerative Colitis)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4)	Keine
Schwerwiegende cerebrokardiovaskuläre Ereignisse	Keine spezifischen Maßnahmen notwendig; der derzeitige Therapiestandard ist ausreichend.	Keine
Maligne Tumorerkrankungen	Keine spezifischen Maßnahmen notwendig; der derzeitige Therapiestandard ist ausreichend.	Keine
Fehlende Information		
Langzeit-Sicherheit (wie seltene Ereignisse und/oder Ereignisse mit einer langen Latenzzeit)	Keine	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Schwangerschaft und Stillzeit	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.6)	Keine
Ältere Patienten (≥ 75 Jahre)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2)	Keine
Kinder und Jugendliche	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2)	Keine
Patienten mit schwerer hepatischer Insuffizienz	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2)	Keine
Patienten mit schwerer renaler Insuffizienz	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2)	Keine
Patienten mit aktiven Infektionen (HIV, Hepatitis B oder Hepatitis C)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.3)	Keine
Immunantwort auf Lebendimpfstoffe und inaktive Impfstoffe	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4)	Keine
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; SmPC: Summary of Product Characteristics.		

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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.

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation, SmPC und dem RMP zu Ixekizumab entnommen.

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. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz®. [online]. Stand: Januar 2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 6. Februar 2018].

2. Eli Lilly and Company. EPAR Product Information Taltz. 2018.

3. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan (Version 5). 2017.