

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab (Cosentyx®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 B

aktive PsA

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

Stand: 26.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	59
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	60
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	62
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	72
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	72
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	81
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	88
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	98
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	103
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	106
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	109
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	114
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	114
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	118
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	118
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	119
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	126
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	127
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	127
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	128
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	129

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: CASPAR-Kriterien zur Diagnose einer PsA	19
Tabelle 3-2: Einteilung der Schweregrade bei PsA (GRAPPA-Empfehlung).....	21
Tabelle 3-3: Therapieoptionen zur Behandlung einer PsA	27
Tabelle 3-4: Prävalenz der PsA im Jahr 2017 in der GKV-Routinedatenanalyse.....	36
Tabelle 3-5: Angaben zur Prävalenz der PsA in der Literatur	36
Tabelle 3-6: Kalkulierte Prävalenz der PsA im Jahr 2017 nach alters- und geschlechtsspezifischen Gruppen.....	38
Tabelle 3-7: Inzidenz der PsA im Jahr 2017 in der GKV-Routinedatenanalyse	39
Tabelle 3-8: Angaben zur Inzidenz der PsA in der Literatur	39
Tabelle 3-9: Inzidenz der PsA im Jahr 2017 nach alters- und geschlechtsspezifischen Gruppen.....	40
Tabelle 3-10: Prävalenz und Inzidenz der PsA in 2015 und 2017	41
Tabelle 3-11: Fünf-Jahres-Prognose für die Prävalenz und Inzidenz der PsA in Deutschland.....	41
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-13: Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver PsA.....	44
Tabelle 3-14: Anteile der Patienten, die auf csDMARDs ansprechen.....	44
Tabelle 3-15: Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver PsA mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs.....	47
Tabelle 3-16: Anteil der Patienten, die die Behandlung mit bDMARDs wegen unzureichender Wirkung oder unerwünschter Ereignisse abbrechen.	48
Tabelle 3-17: Prävalenz der Patienten in Subpopulation b	51
Tabelle 3-18: Prävalenz der Patienten in Subpopulation a	51
Tabelle 3-19: Benennung der Dosispopulationen gemäß Fachinformation.....	52
Tabelle 3-20: Prävalenz der Patienten in der TNF-IR ⁺ -Dosispopulation.....	53
Tabelle 3-21: Prävalenz der Patienten in der msPso ⁺ -Dosispopulation.....	55
Tabelle 3-22: Prävalenz der Dosispopulationen gemäß Fachinformation	56
Tabelle 3-23: Prävalenz der Patienten in den Teilpopulationen a1 und a2 der Subpopulation a und in der Subpopulation b	58
Tabelle 3-24: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	59
Tabelle 3-25: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-26: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	78

Tabelle 3-27: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-28: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	84
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	88
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	93
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	95
Tabelle 3-32: Arzneimittelkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien (Pro Patient und Jahr).....	98
Tabelle 3-33: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	100
Tabelle 3-34: Ergebnisübersicht der relevanten Studien zur Gewichtsangabe von PsA-Patienten	108
Tabelle 3-35: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	121
Tabelle 3-36: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	128

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Selektion der Population der GKV-Routinedatenanalyse, Quelle: (62)..... 35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V.
Abs.	Absatz
ACR	Rheumatologischer Effektivitätsparameter des American College of Rheumatology (Arthritis Response Criteria)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
AS	Ankylosierende Spondylitis
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARD	biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)
BSA	Body Surface Area
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CASPAR	Classification criteria for the diagnosis of Psoriatic Arthritis
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
csDMARD	konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom
d	Tag (day)
d. h.	das heißt
DeStatis	Statistisches Bundesamt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)
e.V.	Eingetragener Verein

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
et al.	et alii bzw. et aliae
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEP	Leitlinie Guter Epidemiologischer Praxis
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPS	Leitlinie Guter Praxis Sekundärdatenanalyse
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
h	Stunde(n)
HAQ-DI	Health assessment questionnaire disability index
HLA-B	Human Leukocyte Antigen-B
i. v.	intravenös
i.m.	intramuskulär
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IL	Interleukin
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IU	International Unit

Abkürzung	Bedeutung
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
Lsgn.	Lösung
M	Monat
max.	maximal
mg	milligramm
mind.	mindestens
ml	milliliter
monatl.	monatlich
MTX	Methotrexat
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCS	Physical Component Score
PDE-4-Inhibitor	Phosphodiesterase-IV-Hemmer
PhGADA	Physician's Global Assessment of Disease Activity
pH-Wert	potentia hydrogenii-Wert
PsA	Psoriasis-Arthritis
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
PSUR	Periodic safety update report
PtGADA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
PUVA	Psoralen plus Ultraviolett-A
RA	rheumatoide Arthritis
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RMP	Risk-Management-Plan
s. u.	siehe unten
s. c.	subkutan
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
spez.	spezifisch
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen

Abkürzung	Bedeutung
Tbl.	Tablette(n)
Th	T-Helfer-Zellen
therap.	therapeutisch
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARD	zielgerichtete systemische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (targeted systemic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)
u. a.	unter anderem
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus
W	Woche/n
z.B.	zum Beispiel
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für dieses Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt (2):

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab:

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
- b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

Für a) wurde Adalimumab als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung gewählt.

Für b) lag keine Evidenz für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber einer der benannten 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Secukinumab in der Indikation aktive PsA fanden im Rahmen einer vorherigen Nutzenbewertung Beratungsgespräche am 04. November 2013 (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-81 (3) und am 09. September 2015 (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-087 (4) statt, die für die Festlegung der zVT für die hier vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sind. Für die hier vorliegende Neubewertung aufgrund von neuer Evidenz anhand der EXCEED-Studie fand am 08. Mai 2019 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt. Der G-BA legte darin als zVT für Secukinumab,

allein oder in Kombination mit MTX, zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, einen TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit MTX fest. Bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, legte der G-BA als zVT den Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit MTX fest (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-048 (5)).

Infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA die zVT geändert (6). Am 07.07.2020 teilte der G-BA Novartis diese Änderung der zVT mit. Demnach ist die zVT für Secukinumab ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben legte der G-BA den Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat fest.

Der Festlegung zur zVT wird gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen zu dem Beratungsgespräch mit der Geschäftsstelle des G-BA für die hier zugrundeliegende Neubewertung aufgrund von neuer Evidenz basieren auf der entsprechenden Niederschrift zum Beratungsgespräch (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-048 (5)).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020). 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2019-8-048, Secukinumab zur Behandlung der Psoriasis Arthritis. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderungen 2013-B-080, 2013-B-081, 2013-B-082 und 2013-B-083. 2014.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderungen 2015-B-086 und 2015-B-087. 2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-048. 2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach §35a Abs. 5 SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 02.06.2020. 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

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

Beschreibung der Erkrankung

Symptomatik und Krankheitsverlauf

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

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

Die psoriatischen Hautveränderungen sind durch drei Charakteristika gekennzeichnet: Rötung (Erythem), Schuppung (Desquamation) und Verdickung der Haut (Induration). Als Folge kann der Patient unter starkem Juckreiz leiden (7). Dabei sind die folgenden Körperstellen am häufigsten (Prädilektionsstellen) von Schuppenflechtenherden betroffen: Streckseiten der Arme, Handrücken, Knie, tiefer Rücken/Gesäß, Kopfhaut, Bauchnabel und Körperfalten (z. B. die Analfalte) (1, 5, 8, 9).

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

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

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

1. Asymmetrische Oligoarthritis

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

2. Distale interphalangeale Arthritis

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

3. Symmetrische Polyarthritis

Diese äußert sich ähnlich wie bei der rheumatoiden Arthritis als Entzündung der Mittelhandknochen und der proximalen Interphalangealgelenke. Die Patienten sind jedoch in der Regel Rheumafaktor-negativ (1).

4. Arthritis mutilans

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

5. Spondylitis und/oder Sakroiliitis

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

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

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

Risikofaktoren und Pathogenese

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

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

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

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

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

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

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

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

Komorbiditäten

Die PsA ist als systemische Erkrankung mit verschiedenen Komorbiditäten, wie z. B. chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und metabolischen Veränderungen wie Diabetes mellitus Typ II, dem Metabolischen Syndrom und Fettleibigkeit assoziiert (22). Weiterhin existiert ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen (23, 24). Ferner gibt es starke Hinweise auf eine Assoziation mit psychischen Störungen, beispielsweise Angstzuständen und Depressionen (22).

Diagnose und Einteilung der Krankheitsstadien

Diagnose

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

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

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

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

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

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

Klassifikation der Schweregrade

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

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

Symptom	leicht	mittelschwer	schwer
periphere Arthritis	<ul style="list-style-type: none"> < 5 betroffene Gelenke Gelenkerosion röntgenologisch nicht sichtbar kein Verlust der körperlichen Funktionen minimaler Einfluss auf die Lebensqualität Patienteneinschätzung: leichte Erkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 5 betroffene Gelenke (geschwollen oder druckempfindlich) Gelenkerosion röntgenologisch sichtbar mittelschwerer Verlust der körperlichen Funktionen mittelschwerer Einfluss auf die Lebensqualität Patienteneinschätzung: mittelschwere Erkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 5 betroffene Gelenke (geschwollen oder druckempfindlich) schwere Gelenkerosion röntgenologisch sichtbar schwerer Verlust der körperlichen Funktionen starker Einfluss auf die Lebensqualität Patienteneinschätzung: schwere Erkrankung
Hautbeteiligung	<ul style="list-style-type: none"> BSA < 5, PASI < 5, asymptomatisch 	<ul style="list-style-type: none"> DLQI, PASI > 10, kein Ansprechen auf topische Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> BSA > 10, DLQI > 10, PASI > 10
axiale Beteiligung	<ul style="list-style-type: none"> leichter Schmerz kein Verlust der Funktionen 	<ul style="list-style-type: none"> Verlust der körperlichen Funktion oder BASDAI > 4 	<ul style="list-style-type: none"> unzureichendes Therapie-Ansprechen
Enthesitis	<ul style="list-style-type: none"> 1 - 2 betroffene Stellen kein Verlust der Funktionen 	<ul style="list-style-type: none"> 1 - 2 betroffene Stellen oder Verlust der Funktionen 	<ul style="list-style-type: none"> > 2 betroffene Stellen oder Verlust der Funktionen oder unzureichendes Therapie-Ansprechen bei der Behandlung einer leichten bis mittelschweren Enthesitis
Daktylitis	<ul style="list-style-type: none"> keine oder nur leichte Schmerzen normale Funktion 	<ul style="list-style-type: none"> erosive Erkrankung oder Verlust der Funktionen 	<ul style="list-style-type: none"> unzureichendes Therapie-Ansprechen

Die Einteilung dieser Schweregrade dient dem behandelnden Arzt jedoch nur als Orientierung und definiert nicht, welche Therapiemaßnahmen durchzuführen sind. Diese werden patientenindividuell auf den Schweregrad der jeweiligen Symptome vom behandelnden Arzt abgestimmt (17). Als Verlaufskontrollen und zur näheren Beurteilung der Gelenksymptomatik werden Messinstrumente aus der Rheumatologie (ACR, HAQ-DI) herangezogen:

ACR:

Die ACR-Kriterien dienen der Messung der Krankheitsaktivität und setzen sich aus den folgenden Einzelkriterien zusammen (28):

- Anzahl der druckempfindlichen Gelenke

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

Die ACR-Kriterien werden häufig auch als Ansprechkriterien verwendet, wobei eine ACR20, ACR50 oder ACR70 Response eine 20 %-ige, 50 %-ige oder 70 %-ige Verbesserung der aufgelisteten Kriterien in der Anzahl der druckempfindlichen und geschwollenen Gelenke und mindestens drei der fünf weiteren Kriterien bedeutet (28).

HAQ-DI:

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

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

PASI:

Mittels PASI wird die Ausprägung der Symptome Erythem (Rötung), Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberflächen für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine ermittelt. Eine zuverlässige Einschätzung des Schweregrades einer Psoriasis ist mit diesem Index nur für mittelschwere bis schwere Erkrankungen möglich (9). Die Bewertung erfolgt jeweils unabhängig für den Kopf, den Rumpf, die oberen und unteren Extremitäten. Anschließend werden die Symptomausprägungen gewichtet nach Körperarealen und deren Anteil an der Gesamtoberfläche des Körpers zusammengeführt (29, 30). Diese Vorgehensweise erlaubt eine objektive Zusammenführung und Bewertung aller Symptome. Der absolute PASI hat eine Bandbreite von 0 bis 72.

- Analog zum ACR wird der PASI häufig als Ansprechkriterium verwendet, wobei eine PASI50, PASI75, PASI90 oder PASI100 Response eine mindestens 50 %-ige, 75 %-ige, 90 %-ige oder 100 %-ige Verbesserung der Hautsymptomatik beschreibt. Eine PASI50 Response kann gemäß deutscher Leitlinie bereits ein Minimalziel der Psoriasisstherapie darstellen, sofern zugleich auch ein ausreichendes Ansprechen der Lebensqualität, gemessen an einem DLQI von höchstens 5 vorliegt (9).
- Eine PASI75 Response ist das Therapieziel gemäß Leitlinie für alle Patienten, auch wenn der DLQI auf nicht höchstens 5 gesenkt werden konnte (9). Die PASI75 Response stellt einen von der FDA anerkannten Endpunkt bei der PsA dar (31).

- Eine PASI90 Response und eine PASI100 Response entsprechen einer weitestgehend symptomfreien bzw. einer vollständig symptomfreien Haut und gehen über die aktuellen Therapieziele gemäß Leitlinie hinaus (9, 32). Die Erscheinungsfreiheit, d. h. die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis wird zwar als „grundsätzliches Ziel jeder Therapie“ bezeichnet, kann „realistisch betrachtet jedoch nicht bei allen Patienten erreicht werden“ (9). Da die psoriatischen Plaques eines der Leitsymptome der PsA sind, stellt die Erscheinungsfreiheit von dermatologischen Symptomen eine relevante Verbesserung krankheitstypischer und schwerwiegender Symptome dieser chronischen Erkrankung dar.

BSA:

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

DLQI:

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

Krankheitslast

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

Bei der PsA sind sowohl körperliche als auch soziale Einschränkungen belastend für die Patienten. Je mehr Gelenke betroffen sind und je größer die Krankheitsaktivität ist, umso stärker ist die körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten herabgesetzt (33). Zu den physischen Beschwerden, der Steifigkeit und den Schmerzen durch die Entzündung addieren sich bei der PsA die Symptome der Psoriasis mit sichtbaren Effloreszenzen, Juckreiz, Spannung und Schmerzen der Haut (34). Vor allem die Nagelpsoriasis, die häufig bei PsA-Patienten auftritt, ist aufgrund ihrer Sichtbarkeit zusätzlich zu Schmerzen und funktionellen Einschränkungen mit Depressionen, Sorgen und Unsicherheiten der Patienten assoziiert (33).

Der Einfluss der Krankheit auf den Alltag wird von den Patienten als moderat bis schwer angegeben und die Lebensqualität der Patienten ist reduziert (1, 33). Weitere Beschwerden zu Lasten der Lebensqualität sind Fatigue und Schlafstörungen (33). Die Patienten geben an, dass körperliches Wohlbefinden, emotionale Gesundheit, Schlaf und Arbeitsfähigkeit am stärksten von der Krankheit beeinträchtigt sind (33). Zudem treten psychosoziale Probleme auf wie Scham, Schüchternheit und Depressionen und die Lebenszufriedenheit ist reduziert (33, 35).

Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden im Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf/Therapieziele

Die PsA ist eine chronische, bislang unheilbare Krankheit, die in ihren Ausprägungen sehr heterogen verläuft. Bei der systemischen Erkrankung können periphere Gelenke genauso betroffen sein, wie das Achsenskelett, die Entesen und Finger. Auch Haut und Nägel sind im Entzündungsgeschehen involviert (17). Fortschreitende und irreversible Schädigungen der Gelenke durch die Erkrankung machen eine frühe Diagnose und eine schnell begonnene und wirksame Behandlung notwendig (34). Idealerweise sollte diese sowohl die Gelenkmanifestationen als auch die psoriatischen Hautsymptome kontrollieren (26). Die primären Ziele der Therapie sind die Symptomkontrolle in Gelenken und Haut, die Verhinderung struktureller Schäden und die Maximierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Normalisierung der Funktion und der Teilhabe am sozialen Leben. Dies wird vor allem durch die Reduktion der Entzündung erreicht, im Idealfall mit Erreichen einer Remission (23, 26).

Die Behandlung der aktiven PsA hat eine Verbesserung der Symptomatik der Gelenkmanifestationen als auch der psoriatischen Hautsymptome sowie der Lebensqualität zum Ziel. Eine frühe Diagnose und ein schneller Wirkungseintritt sind erstrebenswert, um Schmerzfreiheit zu erzielen sowie irreversible Erosionen der Gelenke zu verhindern und somit langfristig die Funktionalität zu erhalten (23).

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten/Therapie der Erkrankung

Die Therapie wird vom behandelnden Rheumatologen und/oder Dermatologen auf den Patienten zugeschnitten und sollte sowohl auf die Hautsymptome als auch die Gelenkmanifestationen der PsA abzielen (26). Der Patient sollte regelmäßig untersucht und die Behandlung entsprechend angepasst werden (23).

Zur Behandlung der PsA stehen eine Reihe von Arzneimitteln zur Verfügung (Tabelle 3-3). Unterstützend zur medikamentösen Therapie kann PsA-Patienten mit Physiotherapie und Patientenschulungen geholfen werden (37). Eine milde Form der PsA kann häufig bereits mit NSAR erfolgreich behandelt werden, so dass zu Beginn eine NSAR-Therapie stehen sollte (37).

NSAR sind wirksam bei Symptomen der peripheren Arthritis, es gibt jedoch keine Evidenz für eine Wirksamkeit bei Hautsymptomen (23). Kardiovaskuläre Risiken sollten bei der Behandlung mit NSAR berücksichtigt werden. Es wird eine Behandlung von möglichst kurzer Dauer und mit möglichst niedriger Dosis empfohlen. Eine NSAR-Therapie bei peripherer Arthritis sollte nicht länger als einen Monat als Monotherapie angewandt werden, wenn die Krankheitsaktivität weiterhin besteht (23).

Die lokale oder systemische Gabe von Glukokortikoiden kann eine sinnvolle Ergänzung zur Behandlung von Mono/Oligoarthritis, Enthesitis und einer axialer Erkrankung sein. Systemische Glukokortikoide sollten mit Vorsicht verordnet werden und werden nicht für die Behandlung von einer axialen Erkrankung empfohlen (23).

Bei Patienten mit Polyarthritis (mit oder ohne Daktylitis) oder Mono/Oligoarthritis mit schlechter Prognose sollte möglichst früh, entweder als Erstbehandlung oder nach einer NSAR-Behandlung, eine Behandlung mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) begonnen werden. Polyarthritis ist definiert als das Vorliegen von fünf oder mehr aktiven (geschwollenen) Gelenken. Bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis sollte MTX als erste Wahl verwendet werden. Weitere csDMARDs können ebenfalls als effektive Behandlung der PsA in Betracht gezogen werden wie z.B. Leflunomid und Sulfasalazin. Ciclosporin wird nicht zur Behandlung der PsA empfohlen. Wenn eine nachhaltige Remission von mindestens sechs Monaten vorliegt, kann mit Vorsicht eine Reduktion der DMARD-Therapie durch z. B. Dosisverringern in Betracht gezogen werden (23).

Werden klassische DMARDs oder NSARs ggf. in Kombination mit Glukokortikoiden nicht vertragen oder ist die Effektivität nur unzureichend, dann sind Biologika (biological DMARDs (bDMARDs)) der nächste Schritt zur Behandlung einer weiterhin aktiven Erkrankung. Zugelassene Biologika sind die TNF- α -Inhibitoren, der IL-12/IL-23-Inhibitor Ustekinumab, der PDE-4-Inhibitor Apremilast sowie die IL17A-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab. Laut EULAR sollte bei Patienten mit peripherer Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein csDMARD eine bDMARD-Therapie begonnen werden. Bei relevanten Hautsymptomen kann dabei ein IL-17 oder IL-12/23-Inhibitor bevorzugt werden (23). Bei Patienten mit peripherer Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein csDMARD und mindestens ein bDMARD oder falls ein bDMARD nicht geeignet ist, kann eine Therapie mit einem JAK-Inhibitor in Betracht gezogen werden. Der einzige derzeit zugelassene JAK-Inhibitor ist Tofacitinib. Laut EULAR kann Tofacitinib ähnlich wirksam sein wie der TNF- α -Inhibitor Adalimumab bei Gelenksymptomen. Die Effektivität bei Psoriasis ist jedoch geringer (23).

Der PDE4-Inhibitor Apremilast sollte nur für Patienten mit milder Erkrankung bei einer nicht wirksamen csDMARD-Therapie verwendet werden und wenn bDMARDs und JAK-Inhibitoren nicht geeignet sind (23).

Bei Patienten mit eindeutiger Enthesitis und unzureichendem Ansprechen auf NSAR oder Glukokortikoide sollte ebenfalls eine bDMARD-Therapie in Betracht gezogen werden, da csDMARDs bei Enthesitis keine Effektivität zeigen (23).

Bei unzureichendem Ansprechen auf NSAR können Patienten mit überwiegend axialer Erkrankung mit bDMARDs behandelt werden, wobei TNF- α -Inhibitoren die erste Wahl sind. Bei einer relevanten Hautsymptomatik kann ein IL-17-Inhibitor bevorzugt angewendet werden (23). Patienten, welche unzureichend auf ein bDMARD ansprechen, können mit einem anderen bDMARD oder einem zielgerichteten systemischen DMARD (targeted synthetic DMARD, tsDMARD) behandelt werden (23).

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

Tabelle 3-3: Therapieoptionen zur Behandlung einer PsA

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der PsA
NSAR		
Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin Bayer®)	<ul style="list-style-type: none"> • 1 - 2 Tbl. pro Dosis (500 mg pro Tbl.) • Mindestabstand zwischen Dosen: 4 h • maximale Tagesdosis 6 Tbl. • orale Einnahme 	Symptomatische Behandlung bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und/ oder Fieber (38)
Arylpropionsäure-derivate (z. B. Ibuprofen (Ibuprofen AbZ®))	<ul style="list-style-type: none"> • 1.200 bis 2.400 mg/d • maximale Einzeldosis 800 mg • orale Einnahme 	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei: <ul style="list-style-type: none"> • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) • chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen • Reizzuständen bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen) • entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen • schmerzhaften Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen (39)
Arylessigderivate (z. B. Diclofenac (Diclac®))	<ul style="list-style-type: none"> • 50-150 mg/d verteilt auf 1-3 Einzelgaben • orale Einnahme 	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei: <ul style="list-style-type: none"> • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) • chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der PsA
		<p>Wirbelsäulenerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reizzuständen bei Arthrosen und Spondyloarthrosen • entzündliche weichteilrheumatischen Erkrankungen • schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen (40)
Indolessigderivate (z. B. Indometacin (Indo-CT®))	<ul style="list-style-type: none"> • 50-150 mg/d verteilt auf 1-3 Einzelgaben • orale Einnahme 	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) • chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen • Reizzuständen bei Arthrosen und Spondyloarthrosen • entzündliche weichteilrheumatischen Erkrankungen • schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen (41)
Anthranilsäurederivate (z. B. Etofenamat (Rheumon i.m.®))	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Ampulle à 2 ml (\cong 1.000 mg) einmalig • tief intramuskulär 	<p>Symptomatische Behandlung von starken Schmerzen bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronischer Polyarthrititis) • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und bei anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen • Reizzuständen degenerativer Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondyloarthrosen) • Tendovaginitis, Bursitis • schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen (42)
Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs)		
MTX (z. B. MTX HEXAL®)	<ul style="list-style-type: none"> • Induktionstherapie: einmalig 7,5 mg/W, danach schrittweise Erhöhung um 5 - 7,5 mg/W, maximal mögliche Dosis 30 mg/W • Langzeittherapie: 7,5-30 mg/W in Abhängigkeit von der Wirkung • orale oder subkutane Einnahme 	<p>Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (43).</p>

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der PsA
Sulfasalazin (z. B. Sulfasalazin medac®)	<ul style="list-style-type: none"> • initiale Titration: tägliche Einnahme mit wöchentlicher Erhöhung der Dosis bis zur optimalen Dosis: 1. W: 1 x 500 mg/d (abends) 2. W: 2 x 500 mg/d (morgens und abends) 3. W: morgens 1 x 500 mg/d, abends 2 x 500 mg/d 4. W: 2 x 500 mg/d morgens und 2 x 500 mg/d abends • Erhöhung der Dosis auf 3 x 2 Tabletten nach drei Monaten bei nicht zufriedenstellenden Ansprechen • Maximale Dosierung 4000 mg • orale Einnahme 	Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthrit und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf NSAR angesprochen haben (44)
Leflunomid (z. B. Arava®)	<ul style="list-style-type: none"> • Aufsättigungsdosis von 100 mg/d über 3 Tage • Erhaltungsdosis: 20 mg/d • orale Einnahme 	Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum (DMARD) zur Behandlung von Erwachsenen mit: - aktiver rheumatoider Arthritis - aktiver PsA (Arthritis psoriatica) (45)
Goldverbindungen (z. B. Natrium-aurothiomalat (Tauredon®))	<ul style="list-style-type: none"> • Zu Beginn 2 Injektionen/W: 1. - 3. Injektion je 10 mg 4. - 6. Injektion je 20 mg ab 7. Injektion entweder 2 x 50 mg/W oder 1 x 100 mg/W, diese Dosierung bis Besserung des Befundes aber höchstens bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 1.600 mg beibehalten. • Erhaltungsdosis: beginnend nach Wirkungseintritt 100 mg/M (2 Ampullen à 50 mg) oder 50 mg alle 2 W • intramuskulär 	Chronische Polyarthrit (rheumatoide Arthritis), Arthritis psoriatica (46)
Glukokortikoide		
Glukokortikoide (z. B. Prednison acis®)	<ul style="list-style-type: none"> • niedrige oder sehr niedrige Dosis von 10 - 40 mg/d (0,25-0,5 mg/kg KG/d) bzw. 1,5 – 7,5 (10) mg/d (für die sehr niedrige Dosis gibt es keine gewichtsabhängige Angabe) • orale Einnahme 	Angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) nicht angewandt werden können: Spondylarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der PsA
		Entzündungsaktivität (47)
PDE-4-Inhibitor		
Apremilast (Otezla®)	<ul style="list-style-type: none"> • initiale Titration: <ol style="list-style-type: none"> 1. Tag: 1 x 10 mg (morgens) 2. Tag: 2 x 10 mg (morgens und abends) 3. Tag: morgens 1 x 10 mg, abends 20 mg 4. Tag: 2 x 20 mg (morgens und abends) 5. Tag: morgens 1 x 20 mg, abends 1 x 30 mg 6. Tag: 2 x 30 mg (morgens und abends) • danach: 30 mg 2x/d (morgens und abends) • orale Einnahme 	Allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (48)
Biologika (bDMARDs)		
TNF-α-Inhibitoren		
Etanercept (z. B. Enbrel®)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 x 25 mg/W oder 1 x 50 mg/W • Subkutan 	Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist (49)
Infliximab (z. B. Remicade®)	<ul style="list-style-type: none"> • Induktions- und Erhaltungstherapie: 5 mg/kg KG (Initial: Infusion in W 0, 2 und 6, Erhaltungstherapie: alle 8 W) • Intranvenös 	Indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Remicade® sollte verabreicht werden <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit MTX • oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX zeigen oder bei denen MTX kontraindiziert ist (50)
Adalimumab (z. B. Humira®)	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg alle 2 W • Subkutan 	Indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben (51)
Golimumab (Simponi®)	<ul style="list-style-type: none"> • 50 mg einmal im Monat, jeweils am selben Tag des Monats • Für Patienten mit einem KG > 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen. • Subkutan 	Zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (52)

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der PsA
Certolizumab Pegol (Cimzia®)	<ul style="list-style-type: none"> • Initialdosis: 400 mg in W 0, 2 und 4 • Erhaltungsdosis: 200 mg alle 2 W oder 400 mg alle 4 W nach Bestätigung des klinischen Ansprechens • Subkutan 	<p>In Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDs ungenügend war.</p> <p>In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Cimzia® als Monotherapie verabreicht werden (53)</p>
IL-12/23-Inhibitor		
Ustekinumab (Stelara®)	<ul style="list-style-type: none"> • Initialdosis: 45 mg (bei > 100 kg KG alternativ 90 mg möglich) in W 0 und 4 • Erhaltungsdosis: 45 mg (bei > 100 kg KG: 90 mg) alle 12 W • Subkutan 	<p>Allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend gewesen ist (54)</p>
IL-17A-Inhibitor		
Secukinumab (Cosentyx®)	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder unzureichendem Ansprechen auf TNF-α-Inhibitoren: 300 mg in W 0, 1, 2, 3 und 4 gefolgt von monatl. Erhaltungsdosen. • Alle anderen Patienten: 150 mg in W 0, 1, 2, 3 und 4 gefolgt von monatl. Erhaltungsdosen. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden. • Subkutan 	<p>Allein, oder in Kombination mit MTX, angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (36)</p>
Ixekizumab (Taltz®)	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: 160 mg (zwei 80 mg Injektionen) in W 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) in W 2, 4, 6, 8, 10 und 12; die anschließende Erhaltungsdosis beträgt 80 mg (eine Injektion) alle 4 W • Alle anderen Patienten: 160 mg (zwei 80 mg Injektionen) in W 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) alle 4 W • Subkutan 	<p>Allein oder in Kombination mit MTX, 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 (55)</p>

Biologika im Vergleich zur konventionellen Therapie

Wirksamkeit

Eine milde PsA ist mit nicht-medikamentösen Therapien wie Physiotherapie sowie der Gabe von NSAR oder lokaler Verabreichung von Glukokortikoiden in betroffene Gelenke gut therapierbar. Diese Therapieoptionen reduzieren die Schmerzsymptomatik, verhindern jedoch nicht die Entstehung und Progression struktureller Gelenkschädigungen und damit einhergehende Funktionseinschränkungen (37). Auch auf die Hautmanifestation der Erkrankung haben NSAR keinen Einfluss, es existieren sogar Hinweise auf eine mögliche Verschlechterung durch NSAR-Gabe (56).

Bei einer weiterhin aktiven PsA und bei Versagen der NSAR-Therapie sind DMARDs indiziert. Diese zeigen jedoch keine Wirkung bei axialer Manifestation sowie Enthesitis und Daktylitis. Auch gibt es keine Evidenz, dass die röntgenologische Progression der Gelenkschäden unter DMARD-Therapie reduziert ist, so dass trotz der Therapie funktionale Einschränkungen auftreten können und sich die Lebensqualität der Patienten verschlechtert (1, 23).

Biologika greifen gezielt in den Entzündungsprozess der PsA ein und haben Wirksamkeit in der Behandlung sowohl von Haut- als auch Gelenksmanifestationen der Erkrankung gezeigt (6). Auch gibt es Hinweise darauf, dass sie röntgenologisch sichtbare Schäden verhindern können. Sie wirken auch, wenn eine klassische DMARD-Therapie unzureichend wirksam war (23, 36).

Sicherheit

Bei der Langzeittherapie mit NSAR sind gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken und Vorbelastungen zu berücksichtigen (57). DMARDs wie MTX können lebertoxisch sein oder Lunge und Knochenmark schädigen (26). Andere Risiken verschiedener DMARDs sind beispielsweise Leukopenie und gastrointestinale Intoleranz (26).

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

Bedarfsdeckung durch Secukinumab

Secukinumab im Vergleich zu anderen Biologika

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

Die Wirksamkeit von Secukinumab konnte sowohl bei anti-TNF naiven Patienten als auch bei solchen Patienten, die eine anti-TNF-Therapie aufgrund von Unwirksamkeit oder Intoleranz abgebrochen haben, gezeigt werden (36). Somit stellt Secukinumab eine weitere Therapieoption anstelle eines TNF- α -Inhibitors dar. Die Daten aus klinischen Studien werden aus dem Versorgungsalltag bestätigt. Die Interimsanalyse einer nicht-interventionellen Studie mit 641 PsA-Patienten zeigt nach 52 Wochen eine verringerte Krankheitsaktivität, Reduktion der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke sowie eine Reduktion der Entzündung und eine Verbesserung der Hautsymptomatik (58). Zudem stellt Secukinumab in dem Krankheitsregister RABBIT-SpA das mit Abstand am häufigsten verordnete Biologikum bei PsA-Patienten dar (<https://rabbit-spa.de/aktuelles/>, Stand 13.07.2020).

Lebensqualität

Das Biologikum Secukinumab zeigte in klinischen Studien ein schnelles Ansprechen der Patienten auf die Behandlung. Die ACR20 und PsARC Responseraten waren höher als in der Placebogruppe und eine Minderung der röntgenologischen Progressionsrate konnte gezeigt werden. Mit Secukinumab behandelte Patienten zeigten weiterhin eine Verbesserung der körperlichen Funktion, gemessen am HAQ-DI und auch in anderen Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI, FACIT-F, SF-36 PCS, EQ-5D) (6, 36). Es ist anzunehmen, dass sich eine Therapie mit Secukinumab auf die Teilhabe am sozialen Leben positiv auswirkt und die Zahl an krankheitsbedingten Fehltagen reduziert. Bestätigend zeigt sich unter klinischen Routinebedingungen ebenfalls eine Verbesserung der Lebensqualität (58). Bei TNF- α -Inhibitoren wurden in klinischen Studien bei 5 % bis 12 % der Patienten Antikörper gegen den jeweiligen Wirkstoff gefunden (14, 21, 36, 47, 59). Im Gegensatz dazu wurde bei Secukinumab nur bei weniger als 1 % der Patienten eine Bildung von Antikörpern gegen Secukinumab beobachtet. Dies ging jedoch nicht mit einem Wirkungsverlust oder pharmakokinetischen Abnormalitäten einher (36).

Die in klinischen Phase-III-Studien am häufigsten gemeldeten UAW unter Secukinumab waren milde bis moderate Infektionen der oberen Atemwege sowie Candidosen, die von den Prüfern als mild bis moderat in ihrer Ausprägung eingestuft wurden (36). Diese Infektionen waren nicht schwerwiegend und sprachen gut auf die Standardbehandlung an. Ein vergleichbares Sicherheitsprofil zeigt sich auch im Versorgungsalltag, wo am häufigsten nicht schwerwiegende Infektionen der Atemwege beobachtet werden (60). Die Behandlung mit Ixekizumab führt ebenfalls zu einer erhöhten Infektionsrate, wie Infektionen der oberen Atemwege, orale Candidose, Konjunktivitis und Tinea-Infektionen (55). Die Fachinformationen der TNF- α -Inhibitoren warnen vor der Möglichkeit von schwerwiegenden Infektionen wie z. B. Sepsis, Tuberkulose oder invasiven Pilzinfektionen, der Reaktivierung einer Hepatitis B oder der Demaskierung einer Herzinsuffizienz (14, 21, 36, 47, 59). Häufige Nebenwirkungen von Ustekinumab sind neben als leicht eingestuften Infektionen der oberen Atemwege, auch Kopfschmerzen und Müdigkeit. Seltener sind Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zur Anaphylaxie (54).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz wurden eine GKV-Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben und Literaturquellen verwendet. Da sich die Publikationen teilweise in der Methodik, Art der Erhebung der Daten oder Diagnostik unterscheiden, ist mit einer Unsicherheit der Zahlen zu rechnen. Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte gemäß einem prädefinierten Analyseprotokoll (61). Die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse liegen in Form einer Excel-Datei vor (62). Alle hierauf beruhenden Kalkulationen für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 sind in einer gesonderten Excel-Datei dokumentiert (63). Die Berechnungen basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Zur Vereinfachung werden in Modul 3 selbst kalkulierte Prozentzahlen auf maximal drei Nachkommastellen gerundet und Patientenzahlen als ganze Zahlen gerundet dargestellt.

Angaben zur Prävalenz

Datengrundlage der GKV-Routinedatenanalyse

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Forschungsdatenbank des InGef (61). Diese enthält längsschnittlich verknüpfbare Abrechnungs- und Sozialdaten von ca. 70 gesetzlichen Betriebskrankenkassen und ca. 7 Millionen gesetzlich Versicherten über alle Leistungsbereiche der GKV. Für diese Analyse wird eine entsprechend der Bevölkerungsstruktur von 2013 gemäß DeStatis nach Alter und Geschlecht stratifizierte Stichprobe verwendet, die zwischen 2012 und 2017 ca. 4 Millionen Versicherte (ca. 5 % der GKV-Population) umfasst (64).

Selektion der Population der GKV-Routinedatenanalyse

Versicherte wurden bei dieser Analyse eingeschlossen, wenn sie zwischen dem 01.01.2013 und dem 30.09.2018 durchgehend versichert und damit durchgehend beobachtbar waren. Die Studienpopulation zur Bestimmung der Prävalenz umfasste 3.380.932 Patienten (siehe Abbildung 3-1, (62)).

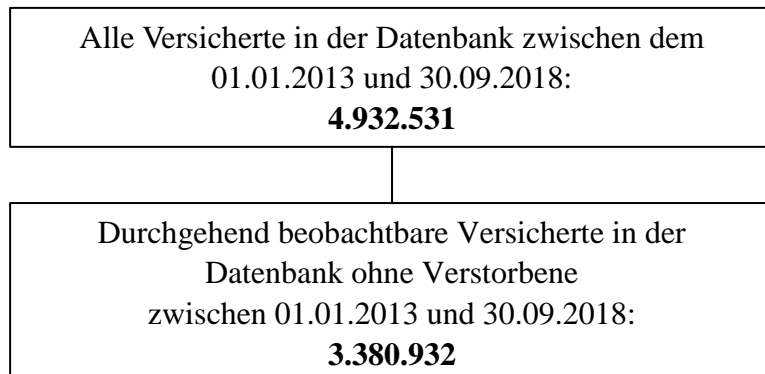


Abbildung 3-1: Selektion der Population der GKV-Routinedatenanalyse, Quelle: (62)

Die Indikation PsA wurde mit den folgenden ICD-10 Kodes aufgegriffen:

- L40.5† (Psoriasis-Arthropathie)
 - M07.0-* (Distale interphalangeale Arthritis psoriatica) oder
 - M07.1-* (Arthritis mutilans) oder
 - M07.2* (Spondylitis psoriatica) oder
 - M07.3-* (Sonstige psoriatische Arthritiden) oder
 - M09.0-* (Juvenile Arthritis bei Psoriasis)

Versicherte wurden als prävalente PsA-Patienten im jeweiligen Jahr aufgegriffen, wenn bei ihnen mindestens eine stationäre Haupt-Entlassdiagnose und/oder gesicherte ambulante Diagnosen in mindestens zwei Quartalen (innerhalb von drei Quartalen nach dem Quartal der ersten Diagnosestellung) mit mindestens einem der oben genannten Kodes nach ICD-10-GM vorlag. Stationäre Neben-Entlassdiagnosen galten dabei wie gesicherte ambulante Diagnosen. Zur Erfüllung des Kriteriums von zwei gesicherten ambulanten Diagnosen konnten auch zwei verschiedene dieser Kodes bei einem Patienten gezählt werden. Das zweite Quartal mit der Diagnose konnte dabei auch im folgenden Kalenderjahr liegen. Die Hochrechnung auf die GKV erfolgte anhand der offiziellen Mitglieder-Statistik (KM 6) (65).

Ergebnisse zur Prävalenz

Im Jahr 2017 wurden in der InGef-Datenbank 10.215 Patienten mit PsA-Prävalenz aufgegriffen. Das entspricht einem Anteil von 0,30 %. Hochgerechnet für die GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung entspricht das 218.317 bzw. 250.145 Patienten mit PsA-Prävalenz.

Tabelle 3-4: Prävalenz der PsA im Jahr 2017 in der GKV-Routinedatenanalyse

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der PsA in der InGef-Datenbank	2017	10.215 / 0,30 %
Prävalenz der PsA in der GKV	2017	218.317 / 0,30 %
Prävalenz der PsA in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	250.145 / 0,30 %
Quelle: (62, 63)		

Die in Tabelle 3-5 aufgeführten Studien haben die Prävalenz der PsA in europäischen Ländern ermittelt.

Tabelle 3-5: Angaben zur Prävalenz der PsA in der Literatur

Publikation	Land	Prävalenz PsA
Alamanos et al. 2003 (66)	Griechenland	0,06 %*
Anagnostopoulos et al. 2010 (67)	Griechenland	0,35 %
Costantino et al. 2015 (68)	Frankreich	0,08 %
De Angelis et al. 2007 (69)	Italien	0,42 %
Egeberg et al. 2017 (70)	Dänemark	0,22 %
Fernandez-Sueiro et al. 2012 (71)	Spanien	0,17 %
Hanova et al. 2010 (72)	Tschechische Republik	0,05 %*
Hoff et al. 2015 (73)	Norwegen	0,67 %
Jacob et al. 2016 (74)	Deutschland	0,29 %*
Jordan et al. 2015 (75)	Schweden	0,16 %*
Jordan et al. 2015 (75)	England	0,08 %*
Lofvendahl et al. 2009 (76)	Schweden	0,24 %
Lofvendahl et al. 2012 (77)	Schweden	0,34 %
Love et al. 2007 (78)	Island	0,14 %*
Madland et al. 2005 (79)	Norwegen	0,20 %*
Nossent und Gran 2009 (80)	Norwegen	0,13 %
Ogdie et al. 2013 (81)	Großbritannien	0,19 %
Polyzoi et al. 2016 (82)	Norwegen	0,18 %

Publikation	Land	Prävalenz PsA
Raciborski et al. 2016 (83)	Polen	0,03 %*
Salaffi et al. 2005 (84)	Italien	0,42 %
Saraux et al. 2005 (85)	Frankreich	0,19 %
Sewerin et al. 2019 (86)	Deutschland	0,23 %*
Tronzas et al. 2005 (87)	Griechenland	0,17 %
Zlatkovic-Svenda et al. 2015 (88)	Serbien	0,09 %
*Quelle für die kalkulierten Werte: (63), dort sind die hinterlegten Quellangaben mit Verweisen und die Kalkulationen als Formeln hinterlegt.		

Die Prävalenz lag in der Literatur zwischen 0,03 % und 0,67 % (73, 83). Der Mittelwert der Prävalenz aus den Literaturquellen betrug 0,21 % (63). Der in der GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Wert von 0,30 % liegt in der Spanne der Literaturwerte und insbesondere nah an den Literaturwerten für Deutschland (0,23 % und 0,29 %), was die externe Validität der GKV-Routinedatenanalyse bestätigt.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz

Der Anteil der Patienten in der InGef-Datenbank mit PsA-Prävalenz in 2017 wurde in alters- und geschlechtsspezifischen Gruppen analysiert und in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Kalkulierte Prävalenz der PsA im Jahr 2017 nach alters- und geschlechts-spezifischen Gruppen

Altersgruppen	Frauen	Männer	Gesamt
Gesamt	0,329 %	0,275 %	0,302 %
0 bis unter 10 Jahre	kein Ergebnis*	kein Ergebnis*	0,002 %
10 bis unter 20 Jahre	0,023 %	0,008 %	0,015 %
20 bis unter 30 Jahre	0,090 %	0,062 %	0,075 %
30 bis unter 40 Jahre	0,175 %	0,165 %	0,170 %
40 bis unter 50 Jahre	0,324 %	0,329 %	0,327 %
50 bis unter 60 Jahre	0,535 %	0,485 %	0,510 %
60 bis unter 70 Jahre	0,664 %	0,530 %	0,601 %
70 Jahre und älter	0,388 %	0,326 %	0,361 %

*Da weniger als fünf Personen in der Datenbank in diese Gruppen fielen, wurde kein Ergebnis ermittelt. Das Ergebnis liegt bei unter 0,01 %.
Quelle: (62, 63)

Wie in Tabelle 3-6 dargestellt ist die Prävalenz der PsA bei Frauen etwas höher als bei Männern. Bei Betrachtung der Altersgruppen wird deutlich, dass ab der dritten Lebensdekade die Prävalenz pro Dekade bis zur siebten Lebensdekade deutlich ansteigt, dann aber bei den ab 70-Jährigen wieder abnimmt.

Angaben zur Inzidenz

Selektion der Population der GKV-Routinedatenanalyse für die Inzidenz

Patienten galten für die GKV-Routinedatenanalyse im jeweiligen Jahr als inzidente PsA-Patienten, wenn sie die Kriterien für prävalente Patienten im jeweiligen Kalenderjahr erfüllten und in den acht Quartalen vor der ersten Diagnose im jeweiligen Kalenderjahr weder stationäre Haupt- oder Neben-Entlassdiagnosen noch gesicherte ambulante Diagnosen mit den oben genannten PsA-Kodes trugen.

Ergebnisse zur Inzidenz

Im Jahr 2017 wurden in der InGef-Datenbank 1.173 Patienten mit PsA-Inzidenz aufgegriffen. Das entspricht einem Anteil von 0,035 %. Hochgerechnet für die GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung entspricht das 25.070 und 28.724 Patienten mit PsA-Inzidenz.

Tabelle 3-7: Inzidenz der PsA im Jahr 2017 in der GKV-Routinedatenanalyse

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Inzidenz der PsA in der InGef-Datenbank	2017	1.173 / 0,035 %
Inzidenz der PsA in der GKV	2017	25.070 / 0,035 %
Inzidenz der PsA in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	28.724 / 0,035 %
Quelle: (62, 63)		

Die in Tabelle 3-8 aufgeführten Studien haben die Inzidenz der PsA in europäischen Ländern ermittelt.

Tabelle 3-8: Angaben zur Inzidenz der PsA in der Literatur

Publikation	Land	Inzidenz PsA
Alamanos et al. 2003 (66)	Griechenland	0,003 %*
Egeberg et al. 2017 (70)	Dänemark	0,020 %*
Hanova et al. 2010 (72)	Tschechische Republik	0,004 %*
Hoff et al. 2015 (73)	Norwegen	0,036 %*
Jacob et al. 2016 (74)	Deutschland	0,023 %*
Nossent und Gran 2009 (80)	Norwegen	0,007 %*
Savolainen et al. 2003 (89)	Finnland	0,023 %*
Sewerin et al. 2019 (86)	Deutschland	0,011 %*
Söderlin et al. 2002 (90)	Schweden	0,008 %*
*Quelle für die kalkulierten Werte: (63), dort sind die hinterlegten Quellangaben mit Verweisen und die Kalkulationen als Formeln hinterlegt.		

Die Inzidenz lag in der Literatur zwischen 0,003 % und 0,036 % (66, 73). Der Mittelwert der Inzidenz aus den Literaturquellen betrug 0,014 % (63). Der in der GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Wert von 0,035 % liegt in der Spanne der Literaturwerte, was die externe Validität der GKV-Routinedatenanalyse bestätigt. Der kalkulierte Wert der GKV-Routinedatenanalyse stellt vermutlich eine leichte Überschätzung dar, da zum Ausschluss einer früheren Diagnose nur acht Quartale zurückgeblickt werden konnte. Patienten, die zwar bereits früher eine Diagnose erhalten haben, aber in den acht Quartalen zuvor nicht zur Behandlung beim Arzt waren, wurden also fälschlicherweise als inzidente Patienten aufgegriffen.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Inzidenz

Tabelle 3-9: Inzidenz der PsA im Jahr 2017 nach alters- und geschlechtsspezifischen Gruppen

Altersgruppen	Frauen	Männer	Gesamt
Gesamt	0,040 %	0,030 %	0,035 %
0 bis unter 10 Jahre	kein Ergebnis*	kein Ergebnis*	kein Ergebnis*
10 bis unter 20 Jahre	0,008 %	0,003 %	0,006 %
20 bis unter 30 Jahre	0,016 %	0,016 %	0,016 %
30 bis unter 40 Jahre	0,028 %	0,027 %	0,028 %
40 bis unter 50 Jahre	0,052 %	0,040 %	0,046 %
50 bis unter 60 Jahre	0,077%	0,054 %	0,065 %
60 bis unter 70 Jahre	0,055 %	0,046 %	0,051 %
70 Jahre und älter	0,037 %	0,024 %	0,031 %

*Da weniger als fünf Personen in der Datenbank in diese Gruppen fielen, wurde kein Ergebnis ermittelt. Das Ergebnis liegt unter 0,01 %.
Quelle: (62, 63)

Analog zur Prävalenz ist auch die Inzidenz der PsA bei Frauen höher als bei Männern. Im Vergleich zur Prävalenz, die mit zunehmendem Lebensalter bis zur siebten Lebensdekade stetig deutlich zunimmt, beginnt die Inzidenz ab der sechsten Lebensdekade wieder abzunehmen.

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 die Angabe von Quellen.

Um abzuschätzen, ob wesentliche Änderungen der Prävalenz und Inzidenz der PsA in Deutschland zu erwarten sind, wurden die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse analog zum Jahr 2017 auch für das Jahr 2015 erhoben (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Prävalenz und Inzidenz der PsA in 2015 und 2017

Population	Anzahl / Anteil in 2015	Anzahl / Anteil in 2017
Prävalenz der PsA in der GKV	186.751 / 0,26 %	218.317 / 0,30 %
Prävalenz der PsA in Deutschland	216.949 / 0,26 %	250.145 / 0,30 %
Inzidenz der PsA in der GKV	26.764 / 0,038 %	25.070 / 0,035 %
Inzidenz PsA in Deutschland	31.092 / 0,038 %	28.724 / 0,035 %
Quelle: (62, 63)		

Im Jahr 2017 lag gegenüber 2015 eine geringfügige Steigerung der kalkulierten Prävalenz um ca. 0,04 Prozentpunkte und eine geringfügige Reduktion der kalkulierten Inzidenz um ca. 0,003 Prozentpunkte vor. Betrachtet man die Zeitpunkte der Veröffentlichungen und die Höhe der Prävalenz und Inzidenz in der Literatur, zeigen sich für beide Werte Schwankungen ohne erkennbaren Trend einer langfristigen Zunahme oder Abnahme der Prävalenz (Tabelle 3-5 und Tabelle 3-8). Es ist davon auszugehen, dass die in der GKV-Routinedatenanalyse festgestellten Unterschiede zwischen 2015 und 2017 ebenfalls auf Schwankungen zurückgehen. Insgesamt sind demnach in den nächsten fünf Jahren keine wesentlichen Änderungen der Prävalenz und Inzidenz, die über natürliche Schwankungen hinausgehen, zu erwarten. Daher wurde für die Fünf-Jahres-Prognose der Prävalenz und Inzidenz der jeweilige Mittelwert (in %) aus den Jahren 2015 und 2017 gebildet und mit den vorausgerechneten Bevölkerungszahlen der Jahre 2020 – 2025 multipliziert (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Fünf-Jahres-Prognose für die Prävalenz und Inzidenz der PsA in Deutschland

Jahr	Bevölkerungszahl	Prävalenz	Inzidenz
2020	83.365.000	233.422 (0,28 %)	30.428 (0,037 %)
2021	83.495.000	233.786 (0,28 %)	30.476 (0,037 %)
2022	83.591.000	234.055 (0,28 %)	30.511 (0,037 %)
2023	83.654.000	234.231 (0,28 %)	30.534 (0,037 %)
2024	83.682.000	234.310 (0,28 %)	30.544 (0,037 %)
2025	83.674.000	234.287 (0,28 %)	30.541 (0,037 %)
Quelle: (62, 63, 91)			

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppen		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ¹	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ¹
Secukinumab	<u>Subpopulation a:</u> Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	<u>Teilpopulation a1:</u> Subpopulation a mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	16.113 (0 – 40.503)	14.063 (0 – 35.350)
		<u>Teilpopulation a2:</u> Subpopulation a ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis	12.642 (0 – 36.679)	11.034 (0 – 32.012)
	<u>Subpopulation b:</u> Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben ³		7.007 (0 – 22.058)	6.116 (0 – 19.252)

¹Inklusive Angabe der Unsicherheit. Minimum und Maximum gelten für die Gesamtpopulation und stellen daher keine Summe aus Minima und Maxima der Subpopulationen dar. Die Minima und Maxima der Subpopulationen können nicht gleichzeitig zutreffend sein, was sich aus den Minima und Maxima der Gesamtpopulation ergibt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Das Anwendungsgebiet von Secukinumab in der Indikation PsA lautet:

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

Gegenüber der Population der Patienten mit PsA in der GKV, die in Abschnitt 3.2.3 bestimmt wurde, sind also folgende Einschränkungen vorzunehmen, um die Zielpopulation zu bestimmen:

- Erwachsene Patienten mit einer aktiven Erkrankung
- Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs

Erwachsene Patienten mit einer aktiven Erkrankung

Als Grundlage zur Bestimmung der Prävalenz in Abschnitt 3.2.3 wurde eine GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt, bei der Versicherte als prävalent im jeweiligen Jahr aufgegriffen wurden, wenn bei ihnen mindestens eine stationäre Haupt-Entlassdiagnose und/oder gesicherte ambulante Diagnosen in mindestens zwei Quartalen vorlagen. Die Patienten befanden sich demnach für ihre Erkrankung in ärztlicher Behandlung. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass bei diesen Patienten eine aktive Erkrankung vorlag. Eine weitere Einschränkung ist daher nicht erforderlich, um die Zahl der Patienten mit aktiver PsA in der GKV aus der Prävalenz der PsA in der GKV abzuleiten. Um die Zahl der erwachsenen Patienten mit aktiver PsA in der GKV zu bestimmen (Tabelle 3-13), wurde eine Analyse der Altersgruppe der Patienten ab 20 Jahren aus der GKV-Routinedatenanalyse für die PsA herangezogen. Diese stellt eine Näherung dar, da die 18- und 19-jährigen Patienten nicht berücksichtigt werden. Diese Näherung ist zulässig, da der Anteil der Patienten mit PsA in der Gruppe der Patienten ab 10 und bis unter 20 Jahren vernachlässigbar klein ist (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-13: Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver PsA

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver PsA in der InGef-Datenbank	2017	10.164 / 0,30 %
Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver PsA in der GKV	2017	217.227 / 0,30 %
Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver PsA in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	248.896 / 0,30 %
Quelle: (62, 63)		

Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten, die unzureichend auf csDMARDs angesprochen haben, kann ebenfalls die GKV-Routinedatenanalyse herangezogen werden. Hierzu lagen zwei Analysen vor, die jedoch beide mit Unsicherheit behaftet sind und daher als untere und obere Grenze einer Spanne herangezogen wurden.

Im Rahmen der ersten Analyse wurde die Zahl der erwachsenen PsA-Patienten, die in dem aufgegriffenen Jahr mit csDMARDs behandelt wurden, bestimmt (61). Dies waren 3.784 Patienten in der InGef-Datenbank, 80.872 Patienten in der GKV und 92.663 in der deutschen Gesamtbevölkerung. Nur ein Teil dieser Patienten sprach unzureichend an. Da dies nicht aus der GKV-Routinedatenanalyse abgeleitet werden kann, wurden für diesen Anteil Literaturangaben herangezogen. In Tabelle 3-14 ist die vorhandene Evidenz zur Ansprechrate unter Behandlung mit csDMARDs in der Literatur zusammengefasst.

Tabelle 3-14: Anteile der Patienten, die auf csDMARDs ansprechen

csDMARD-Therapie	Kriterien	Anteil mit Ansprechen	Publikation
Leflunomid	PsARC-Response	59 %	Kaltwasser et al. 2004 (92)
Ciclosporin	PsARC-Response	65 %	Karanikolas et al. 2011 (93)
MTX	Behandlungsdhärenz	83 %	Heiberg et al. 2007 (94)
MTX	ACR 20-Response	67 %	Baranauskaite et al. 2012 (95)
MTX	PsARC-Response	61 %	Kingsley et al. 2012 (96)
MTX	Kein Abbruch wegen nicht zufriedenstellendem therapeutischen Effekt	82 %*	Fraser et al. 2004 (97)
MTX + Ciclosporin	Kein Abbruch wegen nicht	89 %*	Fraser et al. 2004 (97)

	zufriedenstellendem therapeutischen Effekt		
MTX	Kein Behandlungsabbruch wegen fehlendem Ansprechen	97 %*	Abu-Shakra et al. 1995 (98)
Sulfasalazin	Kein Studienabbruch wegen unzureichendem Ansprechen	92 %*	Combe et al. 1996 (99)
Sulfasalazin	Deutliches Ansprechen	60 %*	Gupta et al. 1995 (100)
Sulfasalazin	Klinisches Ansprechen nach eigenen Kriterien	58 %	Clegg et al. 1996 (101)
Sulfasalazin	Gutes oder partielles Ansprechen	80 %*	Farr et al. 1990 (102)
Standardbehandlung mit csDMARDs	Patienten, die nicht auf bDMARDs wechseln mussten	61 %*	Coates et al. 2015 (103)
Engmaschige Kontrolle mit csDMARDs	Patienten, die nicht auf bDMARDs wechseln mussten	93 %*	Coates et al. 2015 (103)
*Quelle für die kalkulierten Werte: (63), dort sind die hinterlegten Quellangaben mit Verweisen und die Kalkulationen als Formeln hinterlegt.			

Die Raten lagen zwischen 58 % und 97 % für ein Ansprechen von csDMARDs, wobei die Spanne durch hohe methodische Heterogenität erklärt werden kann. Im Mittel lag die Ansprechrate bei 75 % (63). Somit ergibt sich ein Anteil von im Mittel 25 % (3 % – 42 %) Patienten, die auf csDMARDs nicht ansprechen (63). Dieser kann herangezogen werden, um aus der Zahl der Patienten, die in der GKV-Routinedatenanalyse mit csDMARDs behandelt wurden, die Zahl der Patienten zu berechnen, die unzureichend ansprechen.

Die Anzahl der Patienten in der InGef-Datenbank, die csDMARDs erhalten haben und unzureichend darauf ansprechen berechnet sich dabei wie folgt:

$$\left[\begin{array}{c} \text{Patienten mit csDMARD-Behandlung} \\ \text{mit aktiver PsA} \end{array} \right] * \left[\begin{array}{c} \text{Anteil Patienten, die auf} \\ \text{csDMARDs nicht ansprechen} \end{array} \right] = 3.784 * 25 \% = 952$$

Zur Darstellung der Unsicherheiten wurde zudem die Spanne der Anzahl der Patienten in der InGef-Datenbank, die csDMARDs erhalten haben und unzureichend darauf ansprechen berechnet. Hierzu wurde sowohl die untere Spanne (3 %), als auch obere Spanne (42 %) des Anteils der Patienten, die auf csDMARDs nicht ansprechen auf die Anzahl der Patienten mit csDMARD-Behandlung mit aktiver PsA (3.784) bezogen (63).

Analog erfolgte die Berechnung in der GKV und in der deutschen Gesamtbevölkerung (63).

Demnach hätten in der InGef-Datenbank 952 (100 – 1.597), in der GKV 20.342 (2.128 – 34.128) und in Deutschland 23.308 (2.439 – 39.104) erwachsene Patienten mit aktiver PsA unzureichend auf csDMARDs angesprochen (63).

Im Rahmen der zweiten Analyse der GKV-Routinedaten wurde außerdem ermittelt, dass in der InGef-Datenbank 1.969 (in der GKV: 42.082, in Deutschland: 48.217) Patienten mit bDMARDs oder mit tsDMARDs behandelt wurden (62, 63). Diese Therapien sind nur nach Versagen von csDMARDs zugelassen. Daher können diese Ergebnisse ebenfalls zur Abschätzung der Zahl der Patienten, die auf ein csDMARD unzureichend angesprochen haben, herangezogen werden. Allerdings ist diese Zahl mit einer Überschätzung verbunden, da für diese Therapien zum Teil auch eine Zulassung nach Unverträglichkeit oder Kontraindikation für csDMARDs besteht (55, 104, 105).

In Tabelle 3-15 ist die Zahl der erwachsenen Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf csDMARDs angesprochen haben, dargestellt. Zur Bestimmung des Mittelwerts wurden die Ergebnisse der hier dargestellten ersten und zweiten Analyse gemittelt. Für die Spanne wurde die niedrigste bzw. höchste Schätzung aus der ersten Analyse herangezogen (63).

Die Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver PsA mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs in der InGef-Datenbank berechnet sich dabei wie folgt:

$$\frac{\left[\begin{array}{l} \text{Patienten in der InGef-Datenbank, die csDMARDs} \\ \text{erhalten und nicht darauf ansprechen} \end{array} \right] + \left[\begin{array}{l} \text{Patienten in der InGef-Datenbank, die mit} \\ \text{Biologika oder tsDMARDs behandelt werden} \end{array} \right]}{2}$$

$$= \frac{1.969 + 952}{2} = 1.460$$

Die Prozentzahl der entsprechenden Prävalenz berechnet sich dabei wie folgt:

$$\frac{\left[\begin{array}{l} \text{Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver PsA mit unzureichendem} \\ \text{Ansprechen auf csDMARDs in der InGef-Datenbank} \end{array} \right]}{\text{Versicherte in der InGef-Datenbank}} * 100 \% = \frac{1.460}{3.380.932} * 100 \% = 0,043 \%$$

Analog erfolgte die Berechnung der Prävalenz in der GKV und in der deutschen Gesamtbevölkerung (Tabelle 3-15 und (63)).

Tabelle 3-15: Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver PsA mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver PsA mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs in der InGef-Datenbank	2017	1.460 (100 – 1.969) / 0,043 % (0,003 – 0,058 %)
Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver PsA mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs in der GKV	2017	31.212 (2.128 – 42.082) / 0,043 % (0,003 – 0,058 %)
Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver PsA mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	35.763 (2.439 – 48.217) / 0,043 % (0,003 – 0,058 %)
Quelle: (62, 63)		

Vom G-BA festgelegte Subpopulationen

Für das Anwendungsgebiet von Secukinumab hat der G-BA zwei Subpopulationen bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- b) Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Herleitung von Subpopulation b

Um die Größe der Subpopulation b zu berechnen, wurde die Prävalenz der Patienten im Anwendungsgebiet, die eine bDMARD-Therapie erhielten, mit dem Anteil der Patienten, die auf bDMARDs nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, multipliziert. Die Prävalenz der Patienten im Anwendungsgebiet, die eine bDMARD-Therapie erhielten, konnte der GKV-Analyse entnommen werden (62). Zur Bestimmung des Anteils der Patienten, die auf bDMARDs unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen, wurden Literaturstellen zu allen für PsA zugelassene bDMARDs außer Secukinumab herangezogen. Es wurden, soweit in den Publikationen diesbezüglich differenziert wurde, Daten zur ersten Behandlung mit bDMARDs herangezogen, da dieser Anteil zur Schätzung der Zahl der Patienten, die zu Subpopulation b gehören, maßgeblich ist. Außerdem wurde, sofern in den Manuskripten verschiedene Angaben vorhanden waren, die Rate der Abbrüche der Behandlung wegen unzureichendem Ansprechen bzw. Unverträglichkeit herangezogen. Patienten, die zwar ein bestimmtes Ansprechkriterium nicht erreichen bzw. Nebenwirkungen haben und trotzdem die Therapie fortsetzen, haben offenbar noch immer einen Nutzen, der die weitere Behandlung rechtfertigt und kommen für eine Behandlung mit einem neuen bDMARD nicht infrage.

Tabelle 3-16: Anteil der Patienten, die die Behandlung mit bDMARDs wegen unzureichender Wirkung oder unerwünschter Ereignisse abbrechen.

bDMARD-Therapie	Anteil Abbruch wegen unzureichender Wirkung	Anteil Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Publikation
Infliximab	5,8 %*	5,8 %*	Antoni et al. 2005 (106)
Infliximab	1,0 %*	5,0 %*	Antoni et al. 2005 (107)
Adalimumab	15,5 %	11,3 %	Fabbroni et al. 2014 (108)
Etanercept	9,4 %	11,7 %	Fabbroni et al. 2014 (108)
Infliximab	26,3 %	11,0 %	Fabbroni et al. 2014 (108)
Adalimumab	0,0 %*	2,0 %*	Genovese et al. 2007 (109)
TNF-Antagonisten	22,9 %*	12,4 %*	Glintborg 2011 (110)
Golimumab ¹	0,7 %*	1,4 %*	Kavanaugh et al. 2009 (111)
Golimumab ¹	0,0 %*	2,7 %*	Kavanaugh et al. 2009 (111)
Ustekinumab ¹	4,9 %*	2,4 %*	McInnes et al. 2013 (112)
Ustekinumab ¹	2,0 %*	3,9 %*	McInnes et al. 2013 (112)
Biologika ²	12,4 %*	3,6 %*	Jani et al. 2014 (113)
TNF-Antagonisten ²	31,1 %*	18,1 %*	Soubrier et al. 2015 (114)
Adalimumab ³	29,8 %	11,6 %	Iannone et al. 2015 (115)
Infliximab ³	18,5 %	12,7 %	Iannone et al. 2015 (115)

bdMARD-Therapie	Anteil Abbruch wegen unzureichender Wirkung	Anteil Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Publikation
Etanercept ³	15,8 %	6,9 %	Iannone et al. 2015 (115)
Adalimumab ⁴	11,7 %	8,1 %	Iannone et al. 2015 (115)
Infliximab ⁴	16,6 %	4,1 %	Iannone et al. 2015 (115)
Etanercept ⁴	12,7 %	5,4 %	Iannone et al. 2015 (115)
Infliximab	3,1 %*	15,6 %*	Voulgari et al. 2007 (116)
TNF-Antagonisten ²	26,0 %*	8,0 %	Haberhauer et al. 2010 (117)
Etanercept	0,0 %*	0,0 %*	Mease et al. 2000 (118)
Etanercept	5,0 %*	1,0 %*	Mease et al. 2004 (119)
Adalimumab	0,7 %*	2,0 %*	Mease et al. 2005 (120)
Certolizumab ¹	0,0 %*	2,9 %*	Mease und Armstrong 2014 (26)
Certolizumab ¹	0,7 %*	5,2 %*	Mease und Armstrong 2014 (26)
Abatacept	10,8 %*	4,7 %*	Mease et al. 2017 (121)
Adalimumab	0,0 %*	2,0 %*	Mease et al. 2017 (122)
Ixekinumab	1,9 %*	1,9 %*	Mease et al. 2017 (122)
Adalimumab	1,9 %*	3,8 %*	Mease et al. 2017 (123)

bDMARD-Therapie	Anteil Abbruch wegen unzureichender Wirkung	Anteil Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Publikation
Ixekizumab	1,6 %*	4,1 %*	Nash et al. 2017 (124)
Ustekinumab ¹	7,8 %*	6,8 %*	Ritchlin et al. 2014 (125)
Ustekinumab ¹	9,5 %*	3,8 %*	Ritchlin et al. 2014 (125)
TNF-Antagonisten	12,4 %	11,4 %	Saad et al. 2009 (126)
Mittelwert (Min – Max)	9,4 % (0,0 – 31,1 %)	6,3 % (0,0 – 18,1 %)	(63)
¹ Angaben aus verschiedenen Behandlungsarmen ² Erstlinientherapie ³ bei polyartikulärer PsA ⁴ bei oligoartikulärer PsA *Quelle für die kalkulierten Werte: (63), dort sind die hinterlegten Quellangaben mit Verweisen und die Kalkulationen als Formeln hinterlegt.			

Im Mittel lag der Anteil der Patienten, die eine biologische Therapie wegen mangelnder Wirksamkeit bzw. Unverträglichkeit abbrechen bei 9,4 % (0,0 – 31,1 %) bzw. 6,3 % (0,0 – 18,1 %). Hieraus kann in Summe ein Anteil von 15,6 % (0,0 – 49,2 %) errechnet werden, die auf biologische DMARDs nicht ansprechen (63).

In der GKV-Analyse wurde die Zahl der Patienten erfasst, die mit bDMARDs behandelt wurden (63). Dies waren 1.830 Patienten in der InGef-Datenbank, 39.111 Patienten in der GKV und 44.813 in der deutschen Gesamtbevölkerung. Das Ergebnis wurde mit dem Anteil der Patienten, die auf bDMARDs nicht ansprechen, multipliziert, um die Größe der Subpopulation b zu ermitteln (Tabelle 3-17 und (63)).

Tabelle 3-17: Prävalenz der Patienten in Subpopulation b

Population	Zeitbezug	Anzahl/Anteil
Prävalenz der Patienten in Subpopulation b ¹ in der InGef-Datenbank	2017	286 (0 – 901) / 0,008 % (0,000 – 0,027 %)
Prävalenz der Patienten in Subpopulation b ¹ in der GKV	2017	6.116 (0 – 19.252) / 0,008 % (0,000 – 0,027 %)
Prävalenz der Patienten in Subpopulation b ¹ in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	7.007 (0 – 22.058) / 0,008 % (0,000 – 0,027 %)
¹ Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Quelle: (62, 63)		

Herleitung von Subpopulation a

Die Größe der Subpopulation a wurde durch Subtraktion der Größe der Subpopulation b von der Größe des Anwendungsgebiets bestimmt (Tabelle 3-18 und (62, 63)). Hierbei wurde der Mittelwert der Größe der Subpopulation b von dem Mittelwert der Größe des Anwendungsgebiets subtrahiert (bezogen auf die InGef-Datenbank folglich $1.460 - 286 = 1.174$). Für die untere Spanne wurde das Maximum der Größe der Subpopulation b von dem Minimum der Größe des Anwendungsgebiets subtrahiert (bezogen auf die InGef-Datenbank folglich $100 - 901 = -801$, was ein korrigiertes logisches Minimum von 0 ergibt). Für die obere Spanne wurde das Minimum der Größe der Subpopulation b von dem Maximum der Größe des Anwendungsgebiets subtrahiert (bezogen auf die InGef-Datenbank folglich $1.969 - 0 = 1.969$).

Tabelle 3-18: Prävalenz der Patienten in Subpopulation a

Population	Zeitbezug	Anzahl/Anteil
Prävalenz der Patienten in Subpopulation a ¹ in der InGef-Datenbank	2017	1.174 (0 – 1.969) / 0,035 % (0,000 – 0,058 %)
Prävalenz der Patienten in Subpopulation a ¹ in der GKV	2017	25.096 (0 – 42.082) / 0,035 % (0,000 – 0,058 %)
Prävalenz der Patienten in Subpopulation a ¹ in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	28.755 (0 – 48.217) / 0,035 % (0,000 – 0,058 %)
¹ Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Quelle: (62, 63)		

Dosispopulationen gemäß Fachinformation

Aus der Fachinformation von Secukinumab ergeben sich unterschiedliche Dosen für Patienten mit PsA, die zu verschiedenen Populationen gehören (36):

- Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis
- oder Patienten, die auf TNF α -Inhibitoren unzureichend ansprechen (inadequate responders; anti-TNF α -IR)
 - beträgt die empfohlene Dosis 300 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen.
- Bei anderen Patienten beträgt die empfohlene Dosis 150 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen.
 - Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden.

Die Kriterien der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis und des unzureichenden Ansprechens auf TNF-Antagonisten sind prinzipiell voneinander unabhängig. Somit ergeben sich durch die Kombination der Kriterien insgesamt vier Populationen, für die es gemäß Fachinformation spezifisch zugewiesene Dosen gibt (im folgenden Dosispopulationen genannt) und die mit den in Tabelle 3-19 spezifizierten Kürzeln bezeichnet werden.

Tabelle 3-19: Benennung der Dosispopulationen gemäß Fachinformation

Dosispopulationen	TNF-IR ⁺	TNF-IR ⁻
msPso⁺	TNF-IR⁺/msPso⁺ Dosis: 300 mg	TNF-IR⁻/msPso⁺ Dosis: 300 mg
msPso⁻	TNF-IR⁺/msPso⁻ Dosis: 300 mg	TNF-IR⁻/msPso⁻ Dosis: 150 mg
<p>Anmerkung: Diese Dosispopulationen sind Teilmengen des Anwendungsgebiets von Secukinumab (Erwachsene Patienten mit aktiver PsA mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs)</p> <p>TNF-IR⁺: Patienten, die auf TNFα-Inhibitoren unzureichend ansprechen (inadequate responders; anti-TNFα-IR). Das schließt Abbruch wegen Unverträglichkeit ein (siehe Abschnitt 5 der Fachinformation von Secukinumab (36)).</p> <p>TNF-IR⁻: Patienten, die nicht auf TNFα-Inhibitoren unzureichend ansprechen. Das schließt auch den Abbruch wegen Unverträglichkeit aus.</p> <p>msPso⁺: Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis</p> <p>msPso⁻: Patienten ohne gleichzeitige mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis</p>		

Die Größe der TNF-IR⁺-Dosispopulation wurde analog zu Subpopulation b errechnet (siehe oben). Folgende Änderungen am Vorgehen waren dabei erforderlich: Zunächst wurde die Zahl der Patienten, die laut GKV-Routinedatenanalyse mit TNF-Inhibitoren behandelt wurden, für die Kalkulation zugrunde gelegt. Des Weiteren wurden zur Ermittlung der Zahl der Patienten mit unzureichendem Ansprechen nur Ergebnisse zu einzelnen oder Gruppen von TNF-Antagonisten aus Tabelle 3-16 herangezogen. Gemäß Abschnitt 5 der Fachinformation von Secukinumab werden unter den Patienten, die auf TNF α -Inhibitoren unzureichend ansprechen, auch die Patienten subsummiert, die TNF-Antagonisten aufgrund von Unverträglichkeit abgesetzt haben. Die Prävalenz der Patienten in der TNF-IR⁺-Population ist in Tabelle 3-20 dargestellt.

Die Prävalenz der Patienten in der TNF-IR⁺-Dosispopulation in der InGef-Datenbank berechnet sich dabei wie folgt:

$$\left[\begin{array}{l} \text{Patienten in der InGef-Datenbank, die mit} \\ \text{TNF-Antagonisten behandelt werden} \end{array} \right] * \left[\begin{array}{l} \text{Anteil der Patienten mit Abbrechen aufgrund} \\ \text{unzureichender Wirkung oder Unverträglichkeit} \end{array} \right] = 1.347 * 16,4 \% = 221$$

Die Berechnung der unteren und oberen Grenze erfolgte analog.

Die Prozentzahl der entsprechenden Prävalenz berechnet sich dabei wie folgt:

$$\frac{\left[\begin{array}{l} \text{Prävalenz der Patienten in der TNF-IR}^+ \text{-Dosispopulation} \\ \text{in der InGef-Datenbank} \end{array} \right]}{\text{Versicherte in der InGef-Datenbank}} * 100 \% = \frac{221}{3.380.932} * 100 \% = 0,007 \%$$

Analog erfolgte die Berechnung der Prävalenz der Patienten in der TNF-IR⁺-Dosispopulation in der GKV und in der deutschen Gesamtbevölkerung (Tabelle 3-20 und (63)).

Tabelle 3-20: Prävalenz der Patienten in der TNF-IR⁺-Dosispopulation

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der Patienten in der TNF-IR ⁺ -Dosispopulation in der InGef-Datenbank	2017	221 (0 – 663) / 0,007 % (0,000 – 0,020 %)
Prävalenz der Patienten in der TNF-IR ⁺ -Dosispopulation in der GKV	2017	4.719 (0 – 14.170) / 0,007 % (0,000 – 0,020 %)
Prävalenz der Patienten in der TNF-IR ⁺ -Dosispopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	5.407 (0-16.236) / 0,007 % (0,000 – 0,020 %)
TNF-IR ⁺ : Patienten, die auf TNF α -Inhibitoren unzureichend ansprechen (inadequate responders; anti-TNF α -IR). Das schließt Abbruch wegen Unverträglichkeit ein (siehe Abschnitt 5 der Fachinformation von Secukinumab (36)). Quelle: (62, 63)		

Um die Größe der msPso⁺-Dosispopulation zu ermitteln, wurden verschiedene Herangehensweisen gewählt. In der Literatur wurde lediglich eine Publikation identifiziert, nach der der Anteil bei 24 % liegt (6, 63). Dieser Wert stellt eine Unterschätzung dar, da nur PASI > 10 als Kriterium herangezogen wurde und ein BSA oder DLQI > 10, die gemäß Leitlinie für die Beurteilung des Schweregrads der Plaque-Psoriasis ebenfalls herangezogen werden können, nicht berücksichtigt wurden (9).

Als weitere Methode zur Ermittlung dieses Anteils wurden in der GKV-Routinedatenanalyse Patienten selektiert, bei denen eine Psoriasis-Diagnose und eine für die mittelschwere und/oder schwere Plaque-Psoriasis zugelassene Behandlung vorlag. Patienten galten als prävalente PsA-Patienten mit Psoriasis-Diagnose, wenn bei ihnen im Quartal der ersten Diagnose PsA oder den drei darauffolgenden Quartalen mindestens eine ambulante gesicherte Diagnose oder stationäre Haupt- oder Neben-Entlassdiagnose Psoriasis mit L40.- nach ICD-10-GM vorlag (61). Patienten galten zudem als prävalente PsA-Patienten mit Behandlung für mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis, wenn sie im Quartal der ersten PsA-Diagnose oder den darauffolgenden drei Quartalen eine Verordnung mit einem für die Behandlung der mittelschweren und/oder schweren Plaque-Psoriasis zugelassenen Medikament eingelöst haben (61). Zur Bestimmung der Zahl der Patienten, die eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis haben, wurden Patienten selektiert, bei denen sowohl eine Psoriasis-Diagnose als auch eine für mittelschwere und/oder schwere Plaque-Psoriasis zugelassene Systembehandlung vorlag.

Da die Population der Patienten, die vom Anwendungsgebiet von Secukinumab umfasst sind, nicht allein auf Grundlage der GKV-Routinedatenanalyse ermittelt wurde, konnte die Zahl der Patienten mit Psoriasis-Diagnose und Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis nicht direkt innerhalb dieser Population bestimmt werden. Als Annäherung daran wurden die Anteile der Patienten mit Psoriasis-Diagnose und -Behandlung in den Populationen der Patienten mit csDMARD-Behandlung (77 %) und mit bDMARD- oder tsDMARD-Behandlung (84 %) herangezogen (63). Diese Anteile stellen eine Überschätzung dar, da viele der csDMARDs, bDMARDs oder tsDMARDs sowohl für mittelschwere und/oder schwere Plaque-Psoriasis als auch für PsA zugelassen sind. Als weiterer Näherungswert wurde daher auch der Anteil der Patienten mit Psoriasis-Diagnose und -Behandlung an allen Patienten mit aktiver PsA (39 %) herangezogen. Aus den vier Schätzwerten ergab sich ein Mittelwert von 56 % (24 – 84 %) für den Anteil an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis an der Population im Anwendungsgebiet (63). Die Größe der msPso⁺-Dosispopulation wurde durch Multiplikation der Population im Anwendungsgebiet PsA von Secukinumab mit dem Anteil an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ermittelt (Tabelle 3-21 und (63)). Dabei wurden Mittelwerte mit Mittelwerten, Minima mit Minima und Maxima mit Maxima multipliziert.

Tabelle 3-21: Prävalenz der Patienten in der msPso⁺-Dosispopulation

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der Patienten in der msPso ⁺ -Dosispopulation in der InGef-Datenbank	2017	818 (24 – 1654) / 0,024 % (0,001 – 0,049 %)
Prävalenz der Patienten in der msPso ⁺ -Dosispopulation in der GKV	2017	17.490 (509 – 35.350) / 0,024 % (0,001 – 0,049 %)
Prävalenz der Patienten in der msPso ⁺ -Dosispopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	20.040 (584 – 40.503) / 0,024 % (0,001 – 0,049 %)

msPso⁺: Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis
Quelle: (62, 63)

Um zu ermitteln, wie groß die Dosispopulationen aus Tabelle 3-19 sind, wurde angenommen, dass das Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis und das vorliegende unzureichende Ansprechen auf einen TNF-Antagonisten voneinander unabhängig sind. Somit konnten die Anteile der Dosispopulation TNF-IR⁺/msPso⁺ durch Multiplikation der Anteile der Dosispopulationen TNF-IR⁺ und msPso⁺ miteinander ermittelt werden, wobei Mittelwerte mit Mittelwerten, Minima mit Minima und Maxima mit Maxima multipliziert wurden (Tabelle 3-22 und (63)). Die Dosispopulationen TNF-IR⁻/msPso⁺ und TNF-IR⁺/msPso⁻ konnten durch Subtraktion der Dosispopulation TNF-IR⁺/msPso⁺ von den Dosispopulationen TNF-IR⁺ bzw. msPso⁺ ermittelt werden.

Die Dosispopulation TNF-IR⁻/msPso⁻ wurde ermittelt, indem vom Anwendungsgebiet die Dosispopulationen TNF-IR⁻/msPso⁺ und TNF-IR⁺/msPso⁻ und TNF-IR⁺/msPso⁺ subtrahiert wurden. Bei diesen Berechnungen wurden Mittelwerte von Mittelwerten, Minima von Maxima und Maxima von Minima subtrahiert wurden und rechnerisch negative Minima durch Null ersetzt.

Die Prävalenz der TNF-IR⁺/msPso⁺-Dosispopulation in der InGef-Datenbank berechnet sich dabei wie folgt:

$$\begin{aligned}
 & \frac{\left[\begin{array}{c} \text{Patienten in der TNF-IR}^+ \text{-} \\ \text{Dosispopulation} \\ \text{in der InGef-Datenbank} \end{array} \right]}{\left[\begin{array}{c} \text{Patienten in der InGef-Datenbank,} \\ \text{die unzureichend auf eine} \\ \text{Therapie mit csDMARDS ansprechen} \end{array} \right]} * \frac{\left[\begin{array}{c} \text{Patienten in der msPso}^+ \text{-} \\ \text{Dosispopulation} \\ \text{in der InGef-Datenbank} \end{array} \right]}{\left[\begin{array}{c} \text{Patienten in der InGef-Datenbank,} \\ \text{die unzureichend auf eine Therapie} \\ \text{mit csDMARDS ansprechen} \end{array} \right]} * \left[\begin{array}{c} \text{Patienten in der InGef-Datenbank,} \\ \text{die unzureichend auf eine Therapie} \\ \text{mit csDMARDS ansprechen} \end{array} \right] \\
 & = \frac{221}{1.460} * \frac{818}{1460} * [1460] = 124
 \end{aligned}$$

Die Berechnung der unteren und oberen Spanne erfolgte analog.

Die Prozentzahl der entsprechenden Prävalenz berechnet sich dabei wie folgt:

$$\frac{\left[\frac{\text{Prävalenz der Patienten in der TNF-IR}^+/\text{msPso}^+\text{-Dosispopulation}}{\text{in der InGef-Datenbank}} \right]}{\text{Versicherte in der InGef-Datenbank}} * 100 \% = \frac{124}{3.380.932} * 100 \% = 0,004 \%$$

Analog erfolgte die Berechnung der Prävalenz der Patienten in der TNF-IR⁺-Dosispopulation in der GKV und in der deutschen Gesamtbevölkerung (Tabelle 3-22 und (63)).

Tabelle 3-22: Prävalenz der Dosispopulationen gemäß Fachinformation

Dosispopulationen in der InGef-Datenbank	TNF-IR⁺/msPso⁺ 124 (0 – 557) 0,004 % (0,000 – 0,016 %)	TNF-IR⁻/msPso⁺ 695 (0 – 1.654) 0,021 % (0,000 – 0,049 %)
	TNF-IR⁺/msPso⁻ 97 (0 – 663) 0,003 % (0,000 – 0,020 %)	TNF-IR⁻/msPso⁻ 545 (0 – 1.969) 0,016 % (0,000 – 0,058 %)
Dosispopulationen in der GKV	TNF-IR⁺/msPso⁺ 2.644 (0 – 11.903) 0,004 % (0,000 – 0,016 %)	TNF-IR⁻/msPso⁺ 14.845 (0 – 35.350) 0,021 % (0,000 – 0,049 %)
	TNF-IR⁺/msPso⁻ 2.075 (0 – 14.170) 0,003 % (0,000 – 0,020 %)	TNF-IR⁻/msPso⁻ 11.648 (0 – 42.082) 0,016 % (0,000 – 0,058 %)
Dosispopulationen in der deutschen Gesamtbevölkerung	TNF-IR⁺/msPso⁺ 3.030 (0 – 13.639) 0,004 % (0,000 – 0,016 %)	TNF-IR⁻/msPso⁺ 17.101 (0 – 40.503) 0,021 % (0,000 – 0,049 %)
	TNF-IR⁺/msPso⁻ 2.377 (0 – 16.236) 0,003 % (0,000 – 0,020 %)	TNF-IR⁻/msPso⁻ 13.346 (0 – 48.217) 0,016 % (0,000 – 0,058 %)
<p>Anmerkung: Diese Dosispopulationen sind Teilmengen des Anwendungsgebiets von Secukinumab (Erwachsene Patienten mit aktiver PsA mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs)</p> <p>TNF-IR⁺: Patienten, die auf TNFα-Inhibitoren unzureichend ansprechen (inadequate responders; anti-TNFα-IR). Das schließt Abbruch wegen Unverträglichkeit ein (siehe Abschnitt 5 der Fachinformation von Secukinumab (36)).</p> <p>TNF-IR⁻: Patienten, die nicht auf TNFα-Inhibitoren unzureichend ansprechen. Das schließt Abbruch wegen Unverträglichkeit ebenfalls aus.</p> <p>msPso⁺: Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis</p> <p>msPso⁻: Patienten ohne gleichzeitige mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis</p>		

Teilpopulationen a1 und a2 der Subpopulation a

Für die Nutzenbewertung ist die Prävalenz der Teilpopulationen a1 und a2 der Subpopulation a sowie in der Subpopulation b relevant. Die Prävalenz in den Teilpopulationen a1 und a2 werden im Folgenden hergeleitet. Ergänzend wird die Größe der Subpopulation b dargestellt.

Teilpopulation a1 der Subpopulation a

Patienten aus Subpopulation a mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis gehören zur Teilpopulation a1. Die Größe der Teilpopulation a1 wurde ermittelt, indem die Subpopulation a gemäß Definition des G-BA mit dem Anteil der Patienten multipliziert wurde, bei denen eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis vorliegt (Rechenbeispiel für die InGef-Datenbank: $1.174 * 56,04 \% = 658$) (Tabelle 3-23 und (63)).

Teilpopulation a2 der Subpopulation a

Patienten aus Subpopulation a ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis gehören zur Teilpopulation a2. Die Größe der Teilpopulation a2 wurde ermittelt, indem die Subpopulation a gemäß Definition des G-BA mit dem Anteil der Patienten multipliziert wurde, bei denen keine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis vorliegt (Rechenbeispiel für die InGef-Datenbank: $1.174 * (100 \% - 56,04 \%) = 516$) (Tabelle 3-23 und (63)). Der Anteil der Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis wurde ermittelt, indem der Anteil der Patienten, bei denen eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis vorliegt, von 100 % subtrahiert wurde. Zur Ermittlung des Maximums wurde dabei der minimale Anteil der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis von 100 % subtrahiert und zur Ermittlung des Minimums wurde der maximale Anteil der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis von 100 % subtrahiert.

Subpopulation b

Die Größe der Subpopulation b wurde in diesem Abschnitt (3.2.4) hergeleitet und wird hier ergänzend mit dargestellt (siehe Tabelle 3-17 und Tabelle 3-23).

Tabelle 3-23: Prävalenz der Patienten in den Teilpopulationen a1 und a2 der Subpopulation a und in der Subpopulation b

Population	Zeitbezug	Anzahl/Anteil
Prävalenz der Patienten in Teilpopulation a1 ¹ in der InGef-Datenbank	2017	658 (0 – 1.654) / 0,019 % (0,000 – 0,049 %)
Prävalenz der Patienten in Teilpopulation a1 ¹ in der GKV	2017	14.063 (0 – 35.350) / 0,019 % (0,000 – 0,049 %)
Prävalenz der Patienten in Teilpopulation a1 ¹ in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	16.113 (0 – 40.503) / 0,019 % (0,000 – 0,049 %)
Prävalenz der Patienten in Teilpopulation a2 ² in der InGef-Datenbank	2017	516 (0 – 1.498) / 0,015 % (0,000 – 0,044 %)
Prävalenz der Patienten in Teilpopulation a2 ² in der GKV	2017	11.034 (0 – 32.012) / 0,015 % (0,000 – 0,044 %)
Prävalenz der Patienten in Teilpopulation a2 ² in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	12.642 (0 – 36.679) / 0,015 % (0,000 – 0,044 %)
Prävalenz der Patienten in Subpopulation b ³ in der InGef-Datenbank	2017	286 (0 – 901) 0,008 % (0,000 – 0,027 %)
Prävalenz der Patienten in Subpopulation b ³ in der GKV	2017	6.116 (0 – 19.252) 0,008 % (0,000 – 0,027 %)
Prävalenz der Patienten in Subpopulation b ³ in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	7.007 (0 – 22.058) 0,008 % (0,000 – 0,027 %)
¹ Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ² Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis ³ Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben Quelle: (63)		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Secukinumab	<u>Subpopulation a:</u> Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	<u>Teilpopulation a1:</u> Subpopulation a mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	14.063 (0 – 35.350)
		<u>Teilpopulation a2:</u> Subpopulation a ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis	Kein Zusatznutzen beansprucht	11.034 (0 – 32.012)
	<u>Subpopulation b:</u> Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben ³		Kein Zusatznutzen beansprucht	6.116 (0 – 19.252)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-24 wurden in Abschnitt 3.2.4 (Teilpopulationen a1 und a2 der Subpopulation a und Subpopulation b) hergeleitet. Die Angaben für die GKV wurden der Tabelle 3-23 entnommen.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung wurden relevante Publikationen und Übersichtsarbeiten in der Datenbank Pubmed identifiziert. Außerdem wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet.

Die Information der Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 basierte vorwiegend auf einer GKV-Routinedatenanalyse. Diese wurde in Übereinstimmung mit der Leitlinie Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) und insbesondere der für Sekundärdatenanalyse zutreffenden Spezifizierung in der Leitlinie Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) sowie STROSA2 durchgeführt. Dies wurde detailliert und verbindlich im Analyseplan im Vorfeld der Untersuchung festgelegt (61). In Tabelle 5 des Analyseplans sind die Anforderungen nach GPS, ergänzt um STROSA2, einzeln gelistet und die zugehörigen Abschnitte im Analyseplan aufgeführt. Gemäß STROSA2 wurden die Ergebnisse der Sekundärdatenanalyse in den Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 systematisch berichtet und deren Limitation diskutiert. Desweiteren wurden generelle Erwägungen zu Limitation, Repräsentativität und Generalisierbarkeit im Analyseplan dargelegt (61).

In einem Amendment wurde der Analyseplan angepasst, um Korrekturen bezüglich eingesetzter ATC Codes vorzunehmen und diese den Vorgaben des DIMDI anzugleichen (61). Außerdem wurde ein weiteres Analysekriterium für Tabelle 7 definiert, um eine gezieltere Erfassung der Patienten, die mit bDMARDs vorbehandelt sind, zu ermöglichen. Diese Änderungen wurden im Analyseplan prädefiniert, bevor die Analyse auf Grundlage des geänderten Analyseplans wiederholt wurde.

Zur Prüfung der externen Validität der Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse zu Prävalenz und Inzidenz der PsA in Deutschland wurde in den Datenbanken Medline und Embase, sowie in internen Quellen nach Literatur gesucht. Die verwendeten Suchbegriffe waren: psoriasis arthr\$, psoriatic arthr\$, Psoriasisarthritis in Kombination mit incidence, praevalece, prevalence, epidemiology. Eingeschränkt wurde auf Veröffentlichungen ab dem Jahr 2000 mit Daten aus Deutschland oder Europa.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Krueger GG. Clinical Features of Psoriatic Arthritis. Am J Manag Care. 2002:S160-S70.
2. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. Am J Med Sci. 1998;316:234-8.
3. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Psoriatic Arthritis. 2006.
4. Psoriasis-Netz. Die fünf Formen der Psoriasis-Arthritis 2015 [Zugriff am 14.10.2015]. Verfügbar unter: <https://www.psoriasis-netz.de/fakten/psoriasis-arthritis-grundlagen/psa-fuenf-formen.html>
5. Deutscher Psoriasis Bund e.V. Über Psoriasis 2015 [Zugriff am 14.10.2015]. Verfügbar unter: <https://www.psoriasis-bund.de/wissen/psoriasis/>
6. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2015.
7. Reich A, Szepietowski JC. Clinical Aspects of Itch: Psoriasis. In: Carstens E, Akiyama T, editors. Itch: Mechanisms and Treatment. Frontiers in Neuroscience. Boca Raton (FL)2014.
8. Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke M. Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 20142014.
9. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W-H, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2017. 2017.
10. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V. Rheumatische Erkrankungen. Psoriasis Arthritis – Schuppenflechte mit Gelenkentzündung, Ratgeber für Betroffene2014.
11. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Annals of the Rheumatic Diseases. 2005;64:ii14-ii7.
12. Harten P. Psoriasisarthritis und Arthritis bei entzündlichen Darmerkrankungen. In: Schölmerich J, editor. Medizinische Therapie 2007 | 2008. Berlin, Heidelberg: Springer; 2007.
13. American Society for Surgery of the Hand. Psoriatic Arthritis of the Hand 2016 [Zuletzt aktualisiert am 07.09.2016; Zugriff am 17.7.2020]. Verfügbar unter: <https://www.erickagelmd.com/pdfs/psoriatic-arthritis.pdf>.

14. Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:936-9.
15. Queiro R, Torre JC, Belzunegui J, González C, de Dios JR, Unanue F, et al. Clinical features and predictive factors in psoriatic arthritis-related uveitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2002;31:264-70.
16. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:67-70.
17. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1387-94.
18. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy.* 2009;22:40-55.
19. Chang CA, Gottlieb AB, Lizzul PF. Management of psoriatic arthritis from the view of the dermatologist. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:588-98.
20. Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti MS, Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Autoimmunity Highlights.* 2014;5(1):9-19.
21. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
22. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:118-26.
23. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):700-12.
24. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:211-6.
25. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665-73.
26. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs.* 2014;74:423-41.
27. Mayo Clinic. Psoriasis: Tests and diagnosis 2015 [Zugriff am 14.10.2015]. Verfügbar unter: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/psoriasis/diagnosis-treatment/drc-20355845>.
28. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Core Set of Disease Activity Measures for Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis & Rheumatism.* 1993;36:729-40.

29. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157:238-44.
30. Weisman S, Pollack CR, Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *The Journal of dermatological treatment*. 2003;14:158-65.
31. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):2-29.
32. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;29:645-8.
33. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T*. 2010;35:680-9.
34. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1020-6.
35. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scrivero R, et al. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1012-9.
36. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020). 2020.
37. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:851-64.
38. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Aspirin® 500 mg überzogene Tabletten (Stand: 10/2018). 2018.
39. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Ibuprofen AbZ 600 mg/800 mg Filmtabletten (Stand: 11/2019). 2019.
40. Hexal AG. Fachinformation Diclac® 25/50 mg magensaftresistente Tabletten (Stand: 09/2016). 2016.
41. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Indo-CT Hartkapseln, Retardkapseln (Stand: 01/2018). 2018.
42. MEDA Manufacturing GmbH. Fachinformation Rheumon® i. m. (Stand: 11/2017). 2017.

43. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten (Stand: 05/2018). 2018.
44. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten (Stand: 10/2019). 2019.
45. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Arava® 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten (Stand: 04/2018). 2018.
46. Takeda GmbH. Fachinformation Tauredon® 10/20/50 mg (Stand: 11/2012). 2012.
47. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednison acis®(Stand: 08/2017). 2017.
48. Celgene Europe B.V. Fachinformation Otezla® Filmtabletten (Stand: 10/2019). 2019.
49. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand 11/2019). 2019.
50. Janssen Biologics B.V. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 09/2019). 2019.
51. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40mg/0,4ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira® 40mg/0,4ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11/2019) 2019.
52. Janssen Biologics B.V. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand 04/2020). 2020.
53. UCB Pharma S.A. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02/2020). 2020.
54. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02/2020). 2020.
55. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Taltz® (Stand: 06/2020). 2020.
56. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii74-7.
57. Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013;5:45-54.
58. Kiltz U, Peterlik D, Winkelmann V, Tony H-P, Studiengruppe iNdA. Die AQUILA Studie in Deutschland –Daten aus dem klinischen Alltag zur Wirksamkeit von Secukinumab bei Patienten mit Psoriasis Arthritis –Ergebnisse einer Interimsanalyse. 2019.

59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-048. 2019.
60. Kiltz U, Brandt-Jürgens J, Kästner P, Max R, Peterlik D, Winkelmann V, et al. Sicherheitsprofil von Secukinumab bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis und Psoriasis-Arthritis im klinischen Alltag –Interimsdaten der AQUILA-Studie in Deutschland. 2019.
61. Elsevier Health Analytics, Novartis Pharma GmbH. Analyseprotokoll, Retrospektive Analyse und Hochrechnung von Abrechnungsdaten der GKV zur Epidemiologie der Psoriasis Arthritis. 2019.
62. Elsevier Health Analytics, Novartis Pharma GmbH. Retrospektive Analyse und Hochrechnung von Abrechnungsdaten der GKV zur Epidemiologie der Psoriasis Arthritis. 2019.
63. Novartis Pharma GmbH. Berechnungen zu dem Abschnitt 3.2 des Moduls 3 für Cosentyx im Anwendungsgebiet aktive PsA. Stand: 20.08.2020. 2020.
64. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(1):106-9.
65. Bundesministerium für Gesundheit. KM 6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte). 2019.
66. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C, Psychos DN, Tympanidou M, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol.* 2003;30:2641-4.
67. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A, et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. 2010.
68. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiocchia G, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):689-93.
69. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(1):14-21.
70. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, Gislason GH, Gottlieb AB, Coates LC, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. 2017.
71. Fernandez-Sueiro JL, Pinto JA, Pertega-Diaz S, Acasuso M, Herrero de Padura I. Prevalence of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in a Northern Population of Spain. 2012.
72. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. 2010.

73. Hoff M, Gulati AM, Romundstad PR, Kavanaugh A, Haugeberg G. Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in central Norway: data from the Nord-Trøndelag health study (HUNT). *Ann Rheum Dis.* 2015;74:60-4.
74. Jacob C, Meier F, Neidhardt K, Jugl SM, Walker J, Braun S, et al. Epidemiology and Costs of Psoriasis in Germany – A Retrospective Claims Data Analysis. *Value in Health.* 2016;19(7):A566.
75. Jordan KP, Joud A, Bergknut C, Croft P, Edwards JJ, Peat G, et al. International comparisons of the consultation prevalence of musculoskeletal conditions using population-based healthcare data from England and Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):212-8.
76. Lofvendahl S, Theander E, Svensson A, Englund M, Turkiewicz A, Petersson I. The prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis in Sweden a health care register study. 2009.
77. Lofvendahl S, Theander E, Svensson A, Englund M, Turkiewicz A, Petersson I. Prevalence of doctor-diagnosed psoriasis and psoriatic arthritis in southern Sweden. 2012.
78. Love TJ, Gudbjornsson B, Gudjonsson JE, Valdimarsson H. Psoriatic arthritis in Reykjavik, Iceland: prevalence, demographics, and disease course. 2007.
79. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebo B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol.* 2005;32:1918-22.
80. Nossent JC, Gran JT. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(4):251-5.
81. Ogdie A, Langan S, Love T, Haynes K, Shin D, Seminara N, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:568-75.
82. Polyzoï M, Virhage M, Geale K, Anell B. The Prevalence of Plaque Psoriasis, Psoriatic Arthritis And The Overlap Between Them In Norway. *Value in Health.* 2016;19(7):A578.
83. Raciborski F, Sliwczynski A, Klak A, Kwiatkowska B, Brzozowska M, Tlustochowicz M. Prevalence of psoriatic arthritis and costs generated by treatment of psoriatic arthritis patients in the public health system - the case of Poland. *Reumatologia.* 2016;54(6):278-84.
84. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. The MAPPING study. 2005.
85. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(10):1431-5.
86. Sewerin P, Brinks R, Schneider M, Haase I, Vordenbäumen S. Prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis. 2019.

87. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, Pantelidou K, Vafiadou E, Garantziotou V, et al. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatol.* 2005;24(6):583-9.
88. Zlatkovic-Svenda MI, Stojanovic RM, Sipetic-Grujicic SB, Radak-Perovic MM, Damjanov NS, Guillemain F. Prevalence of spondyloarthritis in Serbia: a EULAR endorsed study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1940-2.
89. 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;30:2460-8.
90. Söderlin MK, Börjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:911-5.
91. Statistisches Bundesamt (Destatis). Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018). BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2) 2020 [Zuletzt aktualisiert am 20.08.2020; Zugriff am 20.08.2020]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Ergebnis&levelid=1597914007306&acceptscookies=false#abreadcrumb>.
92. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50:1939-50.
93. Karanikolas GN, Koukli EM, Katsalira A, Arida A, Petrou D, Komninou E, et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol.* 2011;38(11):2466-74.
94. Heiberg MS, Kaufmann C, Rodevand E, Mikkelsen K, Koldingsnes W, Mowinckel P, et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(8):1038-42.
95. Baranauskaite A, Raffayová H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. 2012.
96. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(8):1368-77.
97. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with

methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):859-64.

98. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Raewell VT. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. 1995.

99. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Lioté F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. 1996.

100. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. 1995.

101. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39:2013-20.

102. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L, Jubb R, Felix-Davies D, Bacon PA. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. 1990.

103. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2015;386(10012):2489-98.

104. Amgen Europe B. V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Otezla® Filmtabletten (Stand: 04/2020). 2020.

105. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. (Stand: 01/2020). 2020.

106. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, 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 Rheum.* 2005;52(4):1227-36.

107. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1150-7.

108. Fabbroni M, Cantarini L, Caso F, Costa L, Pagano VA, Frediani B, et al. Drug retention rates and treatment discontinuation among anti-TNF-alpha agents in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in clinical practice. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:862969.

109. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GTD, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. 2007.

110. Glinborg B, Ostergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2011;63:382-90.

111. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golumumab, 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 Rheum.* 2009;60(4):976-86.
112. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, 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. *The Lancet.* 2013;382(9894):780-9.
113. Jani M, MacPhie E, Rao C, Moore S, Mirjafari H, McLoughlin Y, et al. Effectiveness of switching between biologics in psoriatic arthritis- results of a large regional survey. 2014.
114. Soubrier AS, Bele-Philippe P, Cortet B, Ramdane-Sebbane N, Bacle-Boutry MA, Lemeunier L, et al. Treatment response, drug survival and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy in 193 patients with psoriatic arthritis: a twelve-year "real life" experience. *Joint Bone Spine.* 2015;82(1):31-7.
115. Iannone F, Lopriore S, Bucci R, Scioscia C, Anelli MG, Notarnicola A, et al. Two-year survival rates of anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis (PsA) patients with either polyarticular or oligoarticular PsA. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(3):192-9.
116. Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Exarchou SA, Alamanos Y, Tsifetaki N, Drosos AA. Sustained clinical response and high infliximab survival in psoriatic arthritis patients: a 3-year long-term study. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(5):293-8.
117. Haberhauer G, Strehlow C, Fasching P. Observational study of switching anti-TNF agents in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis versus rheumatoid arthritis. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160(9-10):220-4.
118. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *The Lancet.* 2000;356(9227):385-90.
119. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2264-72.
120. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3279-89.
121. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. 2017.
122. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, 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.

123. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1537-50.

124. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester G-R, 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. *The Lancet.* 2017;389(10086):2317-27.

125. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, 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.

126. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DP, et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther.* 2009;11: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 3-33 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-25 bis Tabelle 3-33 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Da sich die Kosten der Therapie für die Teilpopulationen a1 und a2 der Subpopulation a nicht unterscheiden, werden im Folgenden die Kosten der Therapie für die Subpopulation a, ohne Untergliederung in Teilpopulation a1 und a2, und die Subpopulation b dargestellt.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-25: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab ^c (Cosentyx [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontinuierlich: monatlich 150 mg s. c. oder 300 mg s. c.	12 ^d (à 150 mg) oder 12 ^d (à 300 mg)	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab (Humira [®] , Idacio [®] oder Hulio [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontinuierlich: alle zwei Wochen 40 mg s. c.	26,07 ^e	1
Certolizumab Pegol ^c (Cimzia [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontinuierlich: alle zwei Wochen 200 mg s. c. oder alle vier Wochen 400 mg s. c.	26,07 ^e (à 200 mg) oder 13,04 ^e (à 400 mg)	1
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontinuierlich: zweimal wöchentlich 25 mg s. c. oder einmal wöchentlich 50 mg s. c.	104,29 ^e (à 25 mg) oder 52,14 ^e (à 50 mg)	1
Golimumab ^c (Simponi [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b) (Patienten ≤ 100 kg)	Kontinuierlich: monatlich 50 mg s. c.	12 ^d (à 50 mg)	1
	Zielpopulation (Subpopulation a/b) (Patienten > 100 kg)	Kontinuierlich: monatlich 50 mg s. c. oder bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg monatlich 100 mg s. c. ^f	12 ^d (à 50 mg) oder 12 ^d (à 100 mg)	1
Infliximab ^c (z. B. Remicade [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontinuierlich: alle acht Wochen 5 mg/kg Körpergewicht i. v.	6,52 ^e	1
Ixekizumab ^c (Taltz [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontinuierlich: alle vier Wochen 80 mg s. c.	13,04 ^e	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ustekinumab ^c (Stelara [®])	Subpopulation b (Patienten ≤ 100 kg)	Kontinuierlich: alle zwölf Wochen 45 mg s. c.	4,35 ^e (à 45 mg)	1
	Subpopulation b (Patienten > 100 kg)	Kontinuierlich: alle zwölf Wochen 45 mg s. c. oder bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg 90 mg s. c. ^g	4,35 ^e (à 45 mg) oder 4,35 ^e (à 90 mg)	1
Kombinationstherapie mit MTX^c				
MTX (z. B. MTX Hexal [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontinuierlich: wöchentlich 7,5-30 mg	52,14 ^e (à 7,5-30 mg)	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
<p>a: Es werden nur die Behandlungsmodi während der Erhaltungstherapie dargestellt. Initialdosen, die einmalig bei einer Therapie mit Secukinumab, Certolizumab Pegol, Infliximab, Ixekizumab, Ustekinumab und MTX zu Therapiebeginn verabreicht werden, werden nicht dargestellt.</p> <p>b: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>c: Secukinumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Infliximab, Ixekizumab oder Ustekinumab können auch in Kombination mit MTX verabreicht werden. In diesem Fall werden die Therapien, wie in dieser Tabelle dargestellt, verabreicht. Zusätzlich erfolgt die Behandlung mit MTX-Tabletten.</p> <p>d: Bei einer monatlichen Gabe ergeben sich für zwölf Monate im Jahr zwölf Behandlungen pro Jahr.</p> <p>e: Für ein Jahr mit 365 Tagen ergeben sich 52,14 Wochen pro Jahr (365 Tage / 7 Tage = 52,14 Wochen).</p> <p>f: Für Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen (1, 2).</p> <p>g: Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden (3).</p> <p>Quelle: (1-18)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 beschriebene Zielpopulation. Gemäß den G-BA Beschlüssen und Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Secukinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis (Vorgangsnummern 2015-06-01-D-167 und 2017-03-01-D-276) werden initiale Induktionsschemata bei der Kostendarstellung nicht berücksichtigt, wenn es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration oder Dosisanpassung erforderlich ist (19-22). Da es sich auch bei der PsA um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt, werden in Abschnitt 3.3 nur anfallende Kosten der Erhaltungstherapie dargestellt und die Kosten der Induktionstherapien nicht berücksichtigt. Dies gilt auch für eine Kombinationsbehandlung mit MTX, da eine Biologika-Therapie in der Praxis ergänzend zu einer bereits bestehenden MTX-Behandlung begonnen wird. Das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nicht zeitlich begrenzt, sodass jeweils keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird.

Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Die exakten Berechnungen können in der Exceltabelle zur Kostenberechnung von PsA nachvollzogen werden (18).

Secukinumab (Cosentyx®)

Cosentyx®, allein oder in Kombination mit MTX, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (4, 5).

Gemäß der Fachinformation von Cosentyx® beträgt die empfohlene Dosis bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder bei Patienten, die auf TNF- α -Inhibitoren unzureichend ansprechen (inadequate responders; anti-TNF- α -IR) während der Erhaltungstherapie monatlich 300 mg als subkutane Injektion. Jede 300-mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht. Bei anderen Patienten beträgt die empfohlene Dosis während der Erhaltungstherapie monatlich 150 mg als subkutane Injektion. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden. In der Erhaltungstherapie wird daher jeweils von zwölf Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen.

Adalimumab (Humira®, Idacio® oder Hulio®)

Humira® bzw. Idacio® oder Hulio® ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben (6-8).

Gemäß der Fachinformation von Humira[®] bzw. Idacio[®] oder Hulio[®] wird eine Dosierung von 40 mg Adalimumab als subkutane Injektion jede zweite Woche empfohlen. Unter der Annahme von 365 Tagen pro Jahr und sieben Tagen pro Woche wird während der Erhaltungstherapie daher von $365 \text{ Tage} / 14 \text{ Tage} = 26,07$ Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen.

Certolizumab Pegol (Cimzia[®])

Cimzia[®] ist in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDs ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Cimzia[®] als Monotherapie verabreicht werden (9-11).

Gemäß der Fachinformation von Cimzia[®] wird eine Erhaltungsdosis von 200 mg alle zwei Wochen oder 400 mg alle vier Wochen empfohlen. Unter der Annahme von 365 Tagen pro Jahr und sieben Tagen pro Woche wird während der Erhaltungstherapie daher von $365 \text{ Tage} / 14 \text{ Tage} = 26,07$ Behandlungen mit 200 mg bzw. $365 \text{ Tage} / 28 \text{ Tage} = 13,04$ Behandlungen mit 400 mg pro Patient und Jahr ausgegangen.

Etanercept (z. B. Enbrel[®])

Enbrel[®] ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist (12-14).

Gemäß der Fachinformation von Enbrel[®] wird eine Dosierung von 25 mg Etanercept als subkutane Injektion zweimal wöchentlich oder eine Dosierung von 50 mg Etanercept einmal wöchentlich empfohlen. Unter der Annahme von 365 Tagen pro Jahr und sieben Tagen pro Woche wird während der Erhaltungstherapie daher von $365 \text{ Tage} / 7 \text{ Tage} = 52,14$ Behandlungen mit 50 mg bzw. von $365 \text{ Tage} / 3,5 \text{ Tage} = 104,29$ Behandlungen mit 25 mg pro Patient und Jahr ausgegangen.

Golimumab (Simponi[®])

Simponi[®] ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (1, 2).

Gemäß der Fachinformation von Simponi[®] wird eine Dosierung von 50 mg Golimumab als subkutane Injektion einmal im Monat, und zwar jeweils am selben Tag des Monats, empfohlen. Es wird daher während der Erhaltungstherapie von zwölf Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen. Bei Patienten ab einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100 mg Dosis im Vergleich zur 50 mg Dosis zu berücksichtigen ist.

Es wird angenommen, dass durchschnittlich 17 % (Spanne 14 % - 19 %) aller mit Golimumab behandelten PsA-Patienten eine Dosis von 100 mg einnehmen (23).

Die Herleitung des Anteils aller mit Golimumab behandelten PsA-Patienten, die 100 mg erhalten, werden in Abschnitt 3.3.7 beschrieben.

Infliximab (z. B. Remicade®)

Remicade® ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Remicade® sollte verabreicht werden in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX zeigen oder bei denen MTX kontraindiziert ist (15).

Gemäß der Fachinformation von Remicade® wird während der Erhaltungstherapie eine Dosierung von 5 mg/kg als intravenöse Infusion im Abstand von acht Wochen empfohlen. Unter der Annahme von 365 Tagen pro Jahr und sieben Tagen pro Woche wird daher von $365 \text{ Tage} / 56 \text{ Tage} = 6,52$ Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen.

Ixekizumab (Taltz®)

Taltz®, allein oder in Kombination mit MTX, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben (16).

Gemäß der Fachinformation von Taltz® wird während der Erhaltungstherapie eine Dosierung von 80 mg alle vier Wochen mittels subkutaner Injektion empfohlen. Für Patienten mit PsA mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wird das gleiche Dosierungsschema wie für Plaque-Psoriasis empfohlen (während der Erhaltungstherapie ebenfalls alle vier Wochen 80 mg s. c.). Unter der Annahme von 365 Tagen pro Jahr und sieben Tagen pro Woche wird während der Erhaltungstherapie daher von $365 \text{ Tage} / 28 \text{ Tage} = 13,04$ Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen.

Ustekinumab (Stelara®)

Stelara® ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend gewesen ist (3).

Gemäß der Fachinformation von Stelara® wird während der Erhaltungstherapie eine Dosierung von 45 mg alle zwölf Wochen empfohlen, die subkutan verabreicht wird. Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden. Unter der Annahme von 365 Tagen pro Jahr und sieben Tagen pro Woche wird daher während der Erhaltungstherapie von $365 \text{ Tage} / 84 \text{ Tage} = 4,35$ Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen.

MTX in der Kombinationstherapie mit Secukinumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Infliximab, Ixekizumab oder Ustekinumab

MTX Hexal® Tabletten sind für die Behandlung von schweren Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, indiziert, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (17). MTX kann in dieser Indikation auch als Injektionslösung (Fertigspritze) verabreicht werden. Da die Behandlung mit MTX-Tabletten die wirtschaftlichere Therapie ist, wird in den folgenden Abschnitten nur diese Therapie beschrieben. Da Patienten in der Realität jedoch auch mit MTX-Fertigspritzen behandelt werden, sind die der GKV entstehenden Kosten möglicherweise höher als die hier dargestellte wirtschaftlichste Therapie mit MTX-Tabletten (siehe auch Exceltabelle zur Kostenberechnung Reiter MTX Tabletten vs. MTX Invasiv (18)).

Im Falle der Kombinationstherapie werden Secukinumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Infliximab, Ixekizumab oder Ustekinumab wie bereits dargestellt verabreicht. Zusätzlich erfolgt die Behandlung mit MTX (orale Darreichung) wie im Folgenden beschrieben:

Die Erhaltungsdosis ist patientenindividuell und liegt für Tabletten zwischen 7,5 mg und 30 mg MTX pro Woche. Unter der Annahme von 365 Tagen pro Jahr und sieben Tagen pro Woche wird von $365 \text{ Tage} / 7 \text{ Tage} = 52,14$ Behandlungen mit einer minimalen Dosis von 7,5 mg bzw. einer maximalen Dosis von 30 mg pro Patient und Jahr ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 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 3-25). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: 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 ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab ^c (Cosentyx®)	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontinuierlich: monatlich 150 mg s. c. oder 300 mg s. c.	12 ^d (à 150 mg) oder 12 ^d (à 300 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Adalimumab (Humira®, Idacio® oder Hulio®)	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontinuierlich: alle zwei Wochen 40 mg s. c.	26,07 ^e

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Certolizumab Pegol ^c (Cimzia [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontinuierlich: alle zwei Wochen 200 mg s. c. oder alle vier Wochen 400 mg s. c.	26,07 ^e (à 200 mg) oder 13,04 ^e (à 400 mg)
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontinuierlich: zweimal wöchentlich 25 mg s. c. oder einmal wöchentlich 50 mg s. c.	104,29 ^e (à 25 mg) oder 52,14 ^e (à 50 mg)
Golimumab ^c (Simponi [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b (Patienten ≤ 100 kg))	Kontinuierlich: monatlich 50 mg s. c.	12 ^c (à 50 mg)
	Zielpopulation (Subpopulation a/b (Patienten > 100 kg))	Kontinuierlich: monatlich 50 mg s. c. oder bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg monatlich 100 mg s. c. ^f	12 ^d (à 50 mg) oder 12 ^d (à 100 mg)
Infliximab ^c (z. B. Remicade [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontinuierlich: alle acht Wochen 5 mg/kg Körpergewicht i. v.	6,52 ^e
Ixekizumab ^c (Taltz [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontinuierlich: alle vier Wochen 80 mg s. c.	13,04 ^e
Ustekinumab ^c (Stelara [®])	Subpopulation b (Patienten ≤ 100 kg)	Kontinuierlich: alle zwölf Wochen 45 mg s. c.	4,35 ^e (à 45 mg)
	Subpopulation b (Patienten > 100 kg)	Kontinuierlich: alle zwölf Wochen 45 mg s. c. oder bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg 90 mg s. c. ^g	4,35 ^e (à 45 mg) oder 4,35 ^e (à 90 mg)
Kombinationstherapie mit MTX^c			
MTX (z. B. MTX Hexal [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontinuierlich: wöchentlich 7,5-30 mg	52,14 ^c (à 7,5-30 mg)
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)^b
<p>a: Es werden nur die Behandlungsmodi während der Erhaltungstherapie dargestellt. Initialdosen, die einmalig bei einer Therapie mit Secukinumab, Certolizumab Pegol, Infliximab, Ixekizumab, Ustekinumab und MTX zu Therapiebeginn verabreicht werden, werden nicht dargestellt.</p> <p>b: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>c: Secukinumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Infliximab, Ixekizumab oder Ustekinumab können auch in Kombination mit MTX verabreicht werden. In diesem Fall werden die Therapien, wie in dieser Tabelle dargestellt, verabreicht. Zusätzlich erfolgt die Behandlung mit MTX-Tabletten.</p> <p>d: Bei einer monatlichen Gabe ergeben sich für zwölf Monate im Jahr zwölf Behandlungen pro Jahr.</p> <p>e: Für ein Jahr mit 365 Tagen ergeben sich 52,14 Wochen pro Jahr (365 Tage / 7 Tage = 52,14 Wochen).</p> <p>f: Für Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen (1, 2).</p> <p>g: Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden (3).</p> <p>Quelle: (1-18).</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-27: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab ^b (Cosentyx [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	12	150 mg oder 300 mg	1.800 mg oder 3.600 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab (Humira [®] , Idacio [®] oder Hudio [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	26,07	40 mg	1.042,86 mg
Certolizumab Pegol ^a (Cimzia [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	26,07 oder 13,04	200 mg oder 400 mg	5.214,29 mg
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	104,29 oder 52,14	25 mg oder 50 mg	2.607,14 mg
Golimumab ^{b, c} (Simponi [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b) (Patienten ≤ 100 kg)	12	50 mg	600 mg
	Zielpopulation (Subpopulation a/b) (Patienten > 100 kg)	12	50 mg oder 100 mg	600 mg oder 1.200 mg
Infliximab ^b (z. B. Remicade [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	6,52	5 mg/kg	Bei einem Durchschnittsgewicht ^d von 85,85 kg: 3.258,93 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Ixekizumab ^b (Taltz [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	13,04	80 mg	1.042,86 mg
Ustekinumab ^{b, c} (Stelara [®])	Subpopulation b (Patienten ≤ 100 kg)	4,35	45 mg	195,54 mg
	Subpopulation b (Patienten > 100 kg)	4,35	45 mg oder 90 mg	195,54 mg oder 391,07 mg
Kombinationstherapie mit MTX^b				
MTX (z. B. MTX Hexal)	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	52,14	7,5-30 mg	391,07 mg-1.564,29 mg
<p>a: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>b: Secukinumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Infliximab, Ixekizumab oder Ustekinumab können auch in Kombination mit MTX verabreicht werden. In diesem Fall werden die Therapien, wie in dieser Tabelle dargestellt, verabreicht. Zusätzlich erfolgt die Behandlung mit MTX-Tabletten.</p> <p>c: Für Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen (1, 2).</p> <p>d: Bei einem Durchschnittsgewicht von 85,85 kg wird eine Mindestmenge von 429,25 mg Infliximab zur Herstellung einer Lösung benötigt (429,25 mg = 5 mg/kg x 85,85 kg). Da der Rest einer angefangenen Packung laut Fachinformation innerhalb von 24 Stunden verwendet werden muss und die verbleibenden 70,75 mg im weiteren Therapieverlauf nicht weiterverwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden (15). Demzufolge ist die nächstgrößere Packung mit 500 mg zu wählen.</p> <p>e: Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden (3).</p> <p>Quelle: (1-18)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 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 3-27 genannten Arzneimittel wurde mittels der Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels ermittelt (1-17). Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr (Jahresverbrauch) wurde für alle Wirkstoffe die Anzahl an Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge multipliziert. Für MTX wurde die untere und obere Spanne der Wirkstoffmenge mit der Anzahl der Behandlungen multipliziert. Die exakten Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (18).

Im Folgenden wird die Berechnung exemplarisch für das zu bewertende Arzneimittel (Secukinumab 150 mg) aufgeführt:

12 Behandlungstage pro Jahr x 150 mg Verbrauch pro Gabe = 1.800 mg Jahresverbrauch

Da die Dosierung von Infliximab gewichtsspezifisch verabreicht wird, wurde mit einem Durchschnittsgewicht von 85,85 kg gerechnet. Das Durchschnittsgewicht von PsA-Patienten in Deutschland wurde durch Angaben aus der Literatur ermittelt, welche in Abschnitt 3.3.7 dargestellt werden.

Für ein Körpergewicht von 85,85 kg wird eine Mindestmenge von 429,25 mg Infliximab zur Herstellung einer Lösung benötigt ($429,25 \text{ mg} = 5 \text{ mg/kg} \times 85,85 \text{ kg}$). Da der Rest einer angefangenen Packung laut Fachinformation innerhalb von 24 Stunden verwendet werden muss und die verbleibenden 70,75 mg im weiteren Therapieverlauf nicht weiterverwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden (15). Demzufolge ist die nächstgrößere Packung mit 500 mg zu wählen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-28 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-28: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Secukinumab^a		
Cosentyx [®] 3 x 2 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung à 150 mg	5.043,07	5.041,30 [1,77 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Adalimumab		
Humira [®] 6 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung à 40 mg/0,4 ml	5.190,32	4.887,74 [1,77 ^b ; 300,81 ^d]
Idacio [®] oder Hulio ^{®c} 6 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung à 40 mg/0,8 ml	2.733,97	2.575,30 [1,77 ^b ; 156,90 ^d]
Certolizumab Pegol^a		
Cimzia [®] 3 x 2 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung/Injektionslösung in einer Patrone für Dosiergerät à 200 mg	4.706,13	4.431,92 [1,77 ^b ; 272,44 ^d]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Etanercept^e		
z. B. Enbrel [®] 24 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung/Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 25 mg	4.182,28 ^f	4.180,51 [1,77 ^b]
z. B. Enbrel [®] 12 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung à 50 mg	4.124,74 ^f	4.122,97 [1,77 ^b]
Golimumab^a		
Simponi [®] 3 Fertigspritzen/Vorgefüllter Injektor mit Injektionslösung à 50 mg	5.419,57	5.103,56 [1,77 ^b ; 314,24 ^d]
Simponi [®] 3 Fertigspritzen/Vorgefüllter Injektor mit Injektionslösung à 100 mg	6.331,37	5.961,94 [1,77 ^b ; 367,66 ^d]
Infliximab^{a,e}		
z. B. Remicade [®] 5 x 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3.402,30 ^f	3.400,53 [1,77 ^b]
Ixekizumab^a		
Taltz [®] 3 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung à 80 mg	4.070,46	4.068,69 [1,77 ^b]
Ustekinumab^a		
Stelara [®] 1 Fertigspritze oder Durchstechflasche mit Injektionslösung à 45 mg	5.125,85	4.827,05 [1,77 ^b ; 297,03 ^d]
Stelara [®] 1 Fertigspritze mit Injektionslösung à 90 mg	5.125,85	4.827,05 [1,77 ^b ; 297,03 ^d]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Kombinationstherapie mit MTX^{a,e}		
MTX		
z. B. MTX Hexal [®] 30 Tabletten à 7,5 mg	32,63 ^f	30,86 [1,77 ^b]
z. B. MTX Hexal [®] 30 Tabletten à 15 mg	56,06 ^f	54,29 [1,77 ^b]
<p>a: Secukinumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Infliximab, Ixekizumab oder Ustekinumab können auch in Kombination mit MTX verabreicht werden.</p> <p>b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €/pro Packung)</p> <p>c: Für Adalimumab sind die Kosten pro Packung von Idacio[®] und Hulio[®] gleich wirtschaftlich.</p> <p>d: Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs 1 SGB V</p> <p>e: Für Etanercept, Infliximab und MTX werden beispielhaft Produkte angegeben. Da für diese Therapien jeweils die Festbeträge angegeben sind, besteht kein Unterschied zu anderen Produkten.</p> <p>f: Festbetrag</p> <p>Quelle: (24)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe online (Stand: 01.07.2020) entnommen (24).

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 €/pro Packung sowie den Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerabschlag für patentgeschützte Arzneimittel) (24).

Für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (generische Festbetragsarzneimittel) fällt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V ein Herstellerabschlag in Höhe von 10 % an. Entsprechend der aktuellen Marktsituation wird dieser Rabatt jedoch nur abgezogen, wenn sie im ABDA-Artikelstamm der Lauer-Taxe aufgeführt werden (24).

In Tabelle 3-28 wird jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße für das zu bewertende Arzneimittel und die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie (Adalimumab, Humira®) sowie alle weiteren vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien dargestellt. Aufgrund des biologischen Herstellungsverfahrens der Adalimumab-Produkte kann zwar eine ähnliche, jedoch keine identische Wirksamkeit gewährleistet werden. Das Arzneimittel Humira® wurde in der relevanten klinischen Studie CAIN457F2366 (EXCEED) als aktiver Komparator verwendet (siehe Modul 4B). Es stellt daher in dieser Nutzenbewertung eine zentrale Rolle dar, sodass es bei der Kostenberechnung berücksichtigt wurde.

Eine Auflistung aller in Deutschland verfügbaren Packungen und Berechnungen zur Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße befinden sich in der Exceltabelle zur Kostenberechnung (18).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 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 Fachinformation 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 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab ^b (Cosentyx [®])	Nicht zutreffend. Bei einer Behandlung mit Secukinumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an.			
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab (Humira [®] , Idacio [®] oder Hulio [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	monatlich	12
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1 x pro Jahr	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Certolizumab Pegol ^b (Cimzia [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	monatlich	12
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1 x pro Jahr	1
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Untersuchung auf Infektionen	1 x pro Quartal	4
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1 x pro Jahr	1
Golimumab ^{b, c} (Simponi [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	monatlich	12
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1 x pro Jahr	1
Infliximab ^b (z. B. Remicade [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	vor jeder Behandlung	6,52
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1 x pro Jahr	1
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	1 x pro Behandlung	6,52
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Infusionskosten ^d (Herstellung parenteraler Lsgn. mit monoklonalen Antikörpern)	1 x pro Behandlung	6,52
Ixekizumab ^b (Taltz [®])	Nicht zutreffend. Bei einer Behandlung mit Ixekizumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an.			
Ustekinumab ^{b, e} (Stelara [®])	Subpopulation b	Untersuchung auf Tuberkulose	vor jeder Behandlung	4,35
	Subpopulation b	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1 x pro Jahr	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Kombinationstherapie mit MTX^b				
MTX (z. B. MTX Hexal®)	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung (Urinuntersuchung)	monatlich	12
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Messung des MTX-Blutspiegels	monatlich	12
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontrolle des Blutbildes (Differenzialblutbild) einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl	monatlich	12
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	monatlich	12
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontrolle der Nierenfunktion	monatlich	12
<p>a: Behandlungen vor Therapiebeginn oder die einmalig während der Induktionstherapie anfallen, werden nicht berücksichtigt, da es sich bei der PsA um eine chronische Erkrankung handelt. Das Gleiche gilt für Untersuchungen, die nach Therapieende anfallen, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann.</p> <p>b: Secukinumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Infliximab, Ixekizumab oder Ustekinumab können auch in Kombination mit MTX verabreicht werden. In diesem Fall fallen die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, wie in dieser Tabelle dargestellt, für das jeweilige Biologikum an. Zusätzlich müssen die durch eine MTX-Therapie anfallenden GKV-Leistungen berücksichtigt werden.</p> <p>c: Für Patienten in der Zielpopulation mit einem Körpergewicht von ≤ 100 kg bzw. > 100 kg fallen dieselben zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.</p> <p>d: Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>e: Für Patienten in der Subpopulation b mit einem Körpergewicht von ≤ 100 kg bzw. > 100 kg fallen dieselben zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.</p> <p>Quelle: (1-17)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 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 des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen (1-17). Behandlungen vor Therapiebeginn oder die einmalig während der Induktionstherapie anfallen, werden nicht berücksichtigt, da es sich bei der PsA um eine chronische Erkrankung handelt. Das Gleiche gilt für Untersuchungen, die nach Therapieende anfallen, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann. Da die einzelnen Fachinformationen teilweise Unterschiede in den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zeigen, wurde eine detaillierte Auflistung der unterschiedlichen Leistungen erstellt.

Secukinumab (Cosentyx®)

Für Secukinumab fallen während der Erhaltungstherapie keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen an (4, 5).

Adalimumab (Humira®, Idacio® oder Hulio®)

Gemäß der Fachinformation von Humira® bzw. Idacio® oder Hulio® müssen Patienten während einer Behandlung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, engmaschig überwacht werden. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Monat ausgegangen, sodass zwölf Untersuchungen pro Patient und Jahr anfallen.

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Psoriasis-Patienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, sollten während der Behandlung auf das Vorliegen von nicht melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Patient und Jahr ausgegangen (6-8).

Certolizumab Pegol (Cimzia®)

Gemäß der Fachinformation von Cimzia® müssen Patienten während einer Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Infektionen einschließlich Tuberkulose überwacht werden. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Monat ausgegangen, sodass zwölf Untersuchungen pro Patient und Jahr anfallen.

Für alle Patienten werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen, insbesondere für diejenigen mit Risikofaktoren für Hautkrebs. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Patient und Jahr ausgegangen (9-11).

Etanercept (z. B. Enbrel®)

Gemäß der Fachinformation zu Enbrel® sollten Patienten während einer Behandlung auf Infektionen hin untersucht werden. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Quartal ausgegangen, sodass vier Untersuchungen pro Patient und Jahr anfallen.

Für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, werden zudem regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Patient und Jahr ausgegangen (12-14).

Golimumab (Simponi®)

Gemäß der Fachinformation von Simponi® müssen Patienten während einer Behandlung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, engmaschig überwacht werden. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Monat ausgegangen, sodass zwölf Untersuchungen pro Patient und Jahr anfallen.

Zudem wird zu regelmäßigen Hautuntersuchungen geraten, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für Hautkrebs. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Patient und Jahr ausgegangen (1, 2).

Infliximab (z. B. Remicade®)

Gemäß der Fachinformation ist Remicade® intravenös über einen Zeitraum von zwei Stunden zu verabreichen. Die Herstellung einer parenteralen Infliximab-Lösung erfolgt vor jeder Behandlung durch die Apotheke und wird über die sogenannte Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3, Teil 2, Ziffer 8) abgerechnet (25). Alle Patienten, denen Remicade® verabreicht wurde, sind nach der Infusion mindestens ein bis zwei Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten. Dafür fallen pro Behandlung Infusionskosten für ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge an. Die Kosten zur Herstellung und Verabreichung einer Infusion fallen während der Erhaltungstherapie rechnerisch 6,52-mal pro Patient und Jahr an.

Die Patienten sind in Bezug auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, während der Behandlung mit Remicade® genau zu überwachen. Somit wird während der Erhaltungstherapie rechnerisch 6,52-mal pro Patient und Jahr auf Infektionen untersucht.

Zudem wird zu regelmäßigen Hautuntersuchungen geraten, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für Hautkrebs. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Patient und Jahr ausgegangen (15).

Ixekizumab (Taltz®)

Für Ixekizumab fallen während der Erhaltungstherapie keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen an (16).

Ustekinumab (Stelara®)

Gemäß der Fachinformation von Stelara® müssen Patienten während der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung vor jeder Behandlung ausgegangen, sodass rechnerisch 4,35-mal pro Patient und Jahr auf Tuberkulose untersucht wird.

Zudem sollten alle Patienten, besonders diejenigen über 60 Jahre sowie Patienten mit einer längeren immunsuppressiven Therapie oder PUVA-Behandlung in der Anamnese, hinsichtlich des Auftretens von nicht-melanozytärem Hautkrebs überwacht werden. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Patient und Jahr ausgegangen (3).

MTX in der Kombinationstherapie mit Secukinumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Infliximab, Ixekizumab oder Ustekinumab

Bei einer Therapie mit MTX-Tabletten soll laut Fachinformationen von MTX Hexal® eine monatliche Messung des MTX-Blutspiegels erfolgen. Zudem muss eine ständige Kontrolle des Blutbildes (Differentialblutbild), einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl erfolgen. Leber- (Kontrolle der leberbezogenen Enzyme im Serum und Bilirubin) und Nierenfunktionsprüfungen (Kontrolle der Nierenfunktion) sowie Urinuntersuchungen (Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation) sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Die genannten Kontrolluntersuchungen sollten während der Therapie der PsA ca. monatlich durchgeführt werden. Somit fallen während der Erhaltungstherapie jeweils zwölf Untersuchungen an (17, 26, 27).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-29 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 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Untersuchung auf Infektionen: Differenzialblutbild (EBM-GOP: 32051) GOT (EBM-GOP: 32069) GPT (EBM-GOP: 32070) Gamma-GT (EBM-GOP: 32071)	0,40 0,25 0,25 0,25 Summe: 1,15
Einschließlich Tuberkulostest: Tuberkulintestung (EBM-GOP: 02200) ^a	0,99 Summe: 2,14
Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen: Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM-GOP: 01745)	27,80
Infusionskosten: Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge – Infusionen ^b (EBM-GOP: 01510)	48,67
Infusionskosten (sonstige GKV-Leistungen): Herstellung parenteraler Lsgn. mit monoklonalen Antikörpern ^c	71,00
Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation (Urinkontrolle): Harnstreifentest auf mind. fünf der folgenden Parameter: Eiweiß, Glukose, Erythrozyten, Leukozyten, Nitrit, pH-Wert, spez. Gewicht, Ketonkörper ggf. einschließlich Kontrolle auf Ascorbinsäure einschließlich visueller oder apparativer Auswertung (EBM-GOP: 32033)	0,50
Messung des MTX-Blutspiegels: Quantitative Bestimmung eines Arzneimittels in einem Körpermaterial mittels trägergebundener Reagenzien und apparativer Messung (EBM-GOP: 32055)	2,05

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kontrolle des Blutbildes (Differentialblutbild) einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl: Mikroskopische Differenzierung und Beurteilung aller korpuskulären Bestandteile des gefärbten Blutaussstriches (EBM-GOP: 32051)	0,40
Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und Bilirubin: GOT (EBM-GOP: 32069) GPT (EBM-GOP: 32070) AP (EBM-GOP: 32068) Bilirubin (Bilirubin gesamt – EBM-GOP: 32058)	0,25 0,25 0,25 0,25 Summe: 1,00
Kontrolle der Nierenfunktion: Serumkreatinin (Kreatinin, enzymatisch – EBM-GOP: 32067) Serum Harnstoff (EBM-GOP: 32065)	0,40 0,25 Summe: 0,65
<p>a: Bei Adalimumab (Humira[®], Idacio[®] oder Hulio[®]), Golimumab (Simponi[®]), Certolizumab Pegol (Cimzia[®]) und Infliximab (z. B. Remicade[®]) soll laut Fachinformation zusätzlich auf Tuberkulose getestet werden (1, 2, 6-11, 15).</p> <p>b: Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse zeigen, dass im gleichen Quartal der Verordnung von Infliximab bei 83,3-91,5 % aller Patienten mindestens eine ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge abgerechnet wurde (28). Laut Fachinformationen sind alle Patienten, denen Infliximab (z. B. Remicade[®]) verabreicht wurde nach der Infusion mindestens 1-2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten (15).</p> <p>c: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Anlage 3, Teil 2, Ziffer 8 (25).</p> <p>Quelle: (1-17, 25, 29)</p>	

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen (1-17). Die Angaben zu den Kosten der jeweiligen GKV-Leistung stammen aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit einem Orientierungspunktwert in Höhe von 10,99 Cent je Punkt für das Jahr 2020 (29). Die Angaben zur Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Infusionskosten) wurden der Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Anlage 3 Teil 2 Nr.8 vom 01.03.2020 (sogenannte Hilfstaxe) entnommen (25).

Geben Sie in Tabelle 3-31 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-29 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-30 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^a	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab ^c (Cosentyx [®])	Nicht zutreffend. Bei einer Behandlung mit Secukinumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Adalimumab (Humira [®] , Idacio [®] oder Huloio [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	25,68 (2,14 €x 12 Behandlungen)
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	27,80 (27,80 €x 1 Behandlung)
Summe Adalimumab (Humira[®], Idacio[®] oder Huloio[®]):			53,48
Certolizumab Pegol ^c (Cimzia [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	25,68 (2,14 €x 12 Behandlungen)
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	27,80 (27,80 €x 1 Behandlung)
Summe Certolizumab Pegol (Cimzia[®]):			53,48
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Untersuchung auf Infektionen	4,60 (1,15 €x 4 Behandlungen)
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	27,80 (27,80 €x 1 Behandlung)
Summe Etanercept (z. B. Enbrel[®]):			32,40
Golimumab ^{c, d} (Simponi [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	25,68 (2,14 €x 12 Behandlungen)
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	27,80 (27,80 €x 1 Behandlung)
Summe Golimumab (Simponi[®]):			53,48

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^a	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^b
Infliximab ^c (z. B. Remicade [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	13,95 (2,14 €x 6,52 Behandlungen)
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	27,80 (27,80 €x 1 Behandlung)
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	317,22 (48,67 €x 6,52 Behandlungen)
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Infusionskosten ^e (Herstellung parenteraler Lsgn. mit monoklonalen Antikörpern)	462,77 (71,00 €x 6,52 Behandlungen)
Summe Infliximab (z. B. Remicade[®]):			
• Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:			358,97
• Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe):			462,77
Gesamt:			821,74
Ixekizumab ^c (Taltz [®])	Nicht zutreffend. Bei einer Behandlung mit Ixekizumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an.		
Ustekinumab ^{c, f} (Stelara [®])	Subpopulation b	Untersuchung auf Tuberkulose	4,30 (0,99 €x 4,35 Behandlungen)
	Subpopulation b	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	27,80 (27,80 €x 1 Behandlung)
Summe Ustekinumab (Stelara[®]):			32,10
Kombinationstherapie mit MTX^c			
MTX (z. B. MTX Hexal [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation (Urinuntersuchung)	6,00 (0,50€x 12 Behandlungen)
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Messung des MTX-Blutspiegels	24,60 (2,05 x 12 Behandlungen)
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontrolle des Blutbildes (Differenzialblutbild) einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl	4,80 (0,40 €x 12 Behandlungen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^a	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^b
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	12,00 (1,00 €x 12 Behandlungen)
	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	Kontrolle der Nierenfunktion	7,80 (0,65 €x12 Behandlungen)
Summe MTX (z. B. MTX Hexal[®]):			55,20
<p>a: Behandlungen vor Therapiebeginn oder die einmalig während der Induktionstherapie anfallen, werden nicht berücksichtigt, da es sich bei der PsA um eine chronische Erkrankung handelt. Das Gleiche gilt für Untersuchungen, die nach Therapieende anfallen, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann.</p> <p>b: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>c: Secukinumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Infliximab, Ixekizumab oder Ustekinumab können auch in Kombination mit MTX verabreicht werden. In diesem Fall fallen die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, wie in dieser Tabelle dargestellt, für das jeweilige Biologikum an. Zusätzlich müssen die durch eine MTX-Therapie anfallenden GKV-Leistungen berücksichtigt werden.</p> <p>d: Für Patienten in der Zielpopulation mit einem Körpergewicht von ≤ 100 kg bzw. > 100 kg fallen dieselben zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.</p> <p>e: Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>f: Für Patienten in der Subpopulation b mit einem Körpergewicht von ≤ 100 kg bzw. > 100 kg fallen dieselben zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.</p> <p>Quelle: (18)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-33 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr

In der folgenden Tabelle 3-32 werden zunächst die Berechnungen der Arzneimittelkosten dargestellt. Zunächst wurde aus dem jeweiligen Jahresverbrauch an Wirkstoff der Jahresverbrauch an Packungen pro Patient und Jahr ermittelt. Dazu wurde der Jahresverbrauch an Wirkstoff durch die Gesamtwirkstoffmenge der jeweils wirtschaftlichsten Packung dividiert. Der Jahresverbrauch an Packungen wurde anschließend mit den Kosten der wirtschaftlichsten Packung (nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert (für Angaben zur wirtschaftlichsten Packung siehe auch Abschnitt 3.3.3).

Tabelle 3-32: Arzneimittelkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien (Pro Patient und Jahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Jahres- verbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in €
Zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab 150 mg (Cosentyx [®])	1.800 mg	2 [1.800 mg / (3 x 2 à 150 mg)]	10.082,60 [2 x 5.041,30]
Secukinumab 300 mg (Cosentyx [®])	3.600 mg	4 [3.600 mg / (3 x 2 à 150 mg)]	20.165,20 [4 x 5.041,30]
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Adalimumab 40 mg (Humira [®])	1.042,86 mg	4,35 [1.042,86 mg / (6 à 40 mg)]	21.238,39 [4,35 x 4.887,74]
Adalimumab 40 mg (Idacio [®] oder Hulio [®])	1.042,86 mg	4,35 [1.042,86 mg / (6 à 40 mg)]	11.190,29 [4,35 x 2.575,30]
Certolizumab Pegol 200 mg/400 mg (Cimzia [®])	5.214,29 mg	4,35 [5.214,29 mg / (6 à 200 mg)]	19.257,75 [4,35 x 4.431,92]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Jahres- verbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in €
Etanercept 25 mg (z.B. Enbrel [®])	2.607,14 mg	4,35 [2.607,14 mg / (24 à 25 mg)]	18.165,31 [4,35 x 4.180,51]
Etanercept 50 mg (z.B. Enbrel [®])	2.607,14 mg	4,35 [2.607,14 mg / (12 à 50 mg)]	17.915,29 [4,35 x 4.122,97]
Golimumab 50 mg (Simponi [®])	600 mg	4 [600 mg / (3 à 50 mg)]	20.414,24 [4 x 5.103,56]
Golimumab 100 mg (Simponi [®])	1.200 mg	4 [1.200 mg / (3 à 100 mg)]	23.847,76 [4 x 5.961,94]
Infliximab 5 mg/kg (z. B. Remicade [®])	3.258,93 mg ^b	6,52 [3.258,93 mg / (5 x 100 mg)]	22.164,17 [6,52 x 3.400,53]
Ixekizumab 80 mg (Taltz [®])	1.042,86 mg	4,35 [1.042,86 mg / (3 à 80 mg)]	17.679,43 [4,35 x 4.068,69]
Ustekinumab 45 mg (Stelara [®])	195,54 mg	4,35 [195,54 mg / (1 à 45 mg)]	20.974,68 [4,35 x 4.827,05]
Ustekinumab 90 mg (Stelara [®])	391,07 mg	4,35 [391,07 mg / (1 à 90 mg)]	20.974,68 [4,35 x 4.827,05]
Kombinationstherapie mit MTX			
MTX 7,5 mg (z. B. MTX Hexal [®])	391,07 mg	1,74 [391,07 mg / (30 à 7,5 mg)]	53,64 [1,74 x 30,86]
MTX 15 mg (z. B. MTX Hexal [®])	1.564,29 mg	3,48 [1.564,29 mg / (30 à 15 mg)]	188,72 [3,48 x 54,29]
<p>a: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>b: Bei einem Durchschnittsgewicht von 85,85 kg wird eine Mindestmenge von 429,25 mg Infliximab zur Herstellung einer Lösung benötigt (429,25 mg = 5 mg/kg x 85,85 kg). Da der Rest einer angefangenen Packung laut Fachinformation innerhalb von 24 Stunden verwendet werden muss und die verbleibenden 70,75 mg im weiteren Therapieverlauf nicht weiterverwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden (15). Demzufolge ist die nächstgrößere Packung mit 500 mg zu wählen.</p> <p>Quelle: (18)</p>			

Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr

In Tabelle 3-33 werden anschließend die gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr dargestellt, welche sich aus der Summe der Arzneimittelkosten, der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten sonstiger GKV-Leistungen zusammensetzen. Die exakten Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (18).

Tabelle 3-33: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
Jahrestherapiekosten der Monotherapien					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Secukinumab 150 mg (Cosentyx [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	10.082,60	0	0	10.082,60
Secukinumab 300 mg (Cosentyx [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	20.165,20	0	0	20.165,20
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Adalimumab 40 mg (Humira [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	21.238,39	53,48	0	21.291,87
Adalimumab 40 mg (Idacio [®] oder Hulio [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	11.190,29	53,48	0	11.243,77
Certolizumab Pegol 200 mg/400 mg (Cimzia [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	19.257,75	53,48	0	19.311,23
Etanercept 25 mg (z.B. Enbrel [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	18.165,31	32,40	0	18.197,71
Etanercept 50 mg (z.B. Enbrel [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	17.915,29	32,40	0	17.947,69
Golimumab 50 mg (Simponi [®])	Zielpopulation ^b (Subpopulation a/b)	20.414,24	53,48	0	20.467,72
Golimumab 100 mg (Simponi [®])	Zielpopulation ^b (Subpopulation a/b) (Patienten > 100 kg)	23.847,76	53,48	0	23.901,24
Infliximab 5 mg/kg (z. B. Remicade [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	22.164,17	358,97	462,77	22.985,91

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
Ixekizumab 80 mg (Taltz [®])	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	17.679,43	0	0	17.679,43
Ustekinumab 45 mg (Stelara [®])	Subpopulation b ^c	20.974,68	32,10	0	21.006,78
Ustekinumab 90 mg (Stelara [®])	Subpopulation b ^c (Patienten > 100 kg)	20.974,68	32,10	0	21.006,78
Jahrestherapiekosten bei einer MTX-Behandlung					
MTX 7,5 mg (z. B. MTX Hexal)	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	53,64	55,20	0	108,84
MTX 15 mg (z. B. MTX Hexal)	Zielpopulation (Subpopulation a/b)	188,72	55,20	0	243,92
Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapien					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Secukinumab (Cosentyx [®]) als Kombinationstherapie mit MTX (z. B. MTX Hexal [®])	Secukinumab: Zielpopulation (Subpopulation a/b)	10.082,60-20.165,20	0	0	10.082,60-20.165,20
	MTX: Zielpopulation (Subpopulation a/b)	53,64-188,72	55,20	0	108,84-243,92
Summe Secukinumab (Cosentyx[®]) + MTX (z. B. MTX Hexal[®]):					10.191,44-20.409,12
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Certolizumab Pegol (Cimzia [®]) als Kombinationstherapie mit MTX (z. B. MTX Hexal [®])	Certolizumab Pegol: Zielpopulation (Subpopulation a/b)	19.257,75	53,48	0	19.311,23
	MTX: Zielpopulation (Subpopulation a/b)	53,64-188,72	55,20	0	108,84-243,92
Summe Certolizumab Pegol (Cimzia[®]) + MTX (z. B. MTX Hexal[®]):					19.420,07-19.555,15

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro ^a
Golimumab (Simponi [®]) als Kombinations-therapie mit MTX (z. B. MTX Hexal [®])	Golimumab: Zielpopulation ^b (Subpopulation a/b)	20.414,24- 23.847,76	53,48	0	20.467,72- 23.901,24
	MTX: Zielpopulation (Subpopulation a/b)	53,64-188,72	55,20	0	108,84- 243,92
Summe Golimumab (Simponi[®]) + MTX (z. B. MTX Hexal[®]):					20.576,56- 24.145,16
Infliximab (z. B. Remicade [®]) als Kombinations-therapie mit MTX (z. B. MTX Hexal [®])	Infliximab: Zielpopulation (Subpopulation a/b)	22.164,17	358,97	462,77	22.985,91
	MTX: Zielpopulation (Subpopulation a/b)	53,64-188,72	55,20	0	108,84- 243,92
Summe Infliximab (z. B. Remicade[®]) + MTX (z. B. MTX Hexal[®]):					23.094,75- 23.229,83
Ixekizumab (Taltz [®]) als Kombinations-therapie mit MTX (z. B. MTX Hexal [®])	Ixekizumab: Zielpopulation (Subpopulation a/b)	17.679,43	0	0	17.679,43
	MTX: Zielpopulation (Subpopulation a/b)	53,64-188,72	55,20	0	108,84- 243,92
Summe Ixekizumab (z. B. Taltz[®]) + MTX (z. B. MTX Hexal[®]):					17.788,27- 17.923,35
Ustekinumab (Stelara [®]) als Kombinations-therapie mit MTX (z. B. MTX Hexal [®])	Ustekinumab: Subpopulation b ^c	20.974,68	32,10	0	21.006,78
	MTX: Subpopulation b	53,64-188,72	55,20	0	108,84- 243,92
Summe Ustekinumab (Stelara[®]) + MTX (z. B. MTX Hexal[®]):					21.115,62- 21.250,71
<p>a: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>b: Für Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen (1, 2).</p> <p>c: Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden (3).</p> <p>Quelle: (18)</p>					

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.

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen basieren auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Die ermittelte Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation beträgt insgesamt 31.212 (2.128 – 42.082).

In einer Novartis-internen Schätzung basierend auf dem Produktprofil im Vergleich zu anderen Biologika wurde die mittelfristige Erwartung an den Versorgungsanteil unter bestmöglicher Abschätzung zukünftiger Entwicklungen bis zum Jahr 2022 extrapoliert. Der zu erwartende Versorgungsanteil für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation wird dabei auf ca. 9.300 Patienten geschätzt.

Bei diesem Versorgungsanteil innerhalb der Zielpopulation wäre demnach von rund 8.100 Patienten (9.300 Patienten * 87 % (Anteil der GKV-Population an der deutschen Gesamtbevölkerung)) in der GKV auszugehen, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets behandelt werden (30). Dies liegt darin begründet, dass neben Secukinumab auch die anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien als Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Therapien wie krankheitsmodifizierende Antirheumatika, NSAR und Glukokortikoide sind seit mehr als 25 Jahren etabliert und Ärzte verfügen über lange Erfahrung in der Anwendung dieser Therapien. Eine internationale Umfrage von Dermatologen und Rheumatologen zeigte, dass die Verordnung von Biologika-Therapien auch aufgrund der hohen Kosten häufig vermieden wird (31). Deswegen ist davon auszugehen, dass die Anzahl der in der Realität behandelten Patienten mit Secukinumab kleiner sein wird als die Zielpopulation. Als direkte Konkurrenzprodukte stehen den Ärzten in der Praxis seit mehreren Jahren die Biologika Etanercept (seit 2002), Infliximab (seit 2004), Adalimumab (seit 2005), Golimumab (seit 2009), Certolizumab Pegol, Ustekinumab (beide seit 2013) und Ixekizumab (seit 2018) zur Behandlung der aktiven PsA zur Verfügung (32). Seit 2015 ist auch das oral verabreichte Medikament Apremilast zugelassen (33).

Patientengruppen mit Kontraindikationen

Basierend auf der deutschen Fachinformation sind Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff Secukinumab oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie Patienten mit einer klinisch relevanten, aktiven Infektion (z. B. eine aktive Tuberkulose) kontraindiziert (5).

Es liegen jedoch keine Angaben über die Häufigkeit der erwähnten Kontraindikationen vor, sodass eine Verminderung der ermittelten Zielpopulation nicht vorgenommen werden kann.

Therapieabbrüche

Die Interimsanalyse einer nicht-interventionellen Studie mit 641 PsA-Patienten zeigt, dass ca. 70 % der Patienten die Therapie mit Secukinumab für mindestens 52 Wochen fortsetzten (34). Hieraus wird zudem ersichtlich, dass ungefähr 65 % der Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung und sogar ca. 77 % der Patienten ohne Biologika-Vorbehandlung die Secukinumab-Therapie für mindestens 52 Wochen fortsetzen (35).

Patientenpräferenz

Bei einer Befragung von PsA-Patienten zu patientenrelevanten Therapiezielen und -nutzen waren die zwei wichtigsten Punkte „Verbesserung von Schmerzen in Gelenken, Wirbelsäule und der Haut“ und „Verbesserung der Hautsymptomatik (inklusive Juckreiz)“ (31, 36). Zudem gaben Patienten an, dass eine hohe Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil die wichtigsten Attribute einer idealen Therapie seien (31). Ergebnisse der FUTURE 2-Studie zeigen, dass ca. 60 % Patienten bei einer Therapie mit Secukinumab (150 mg oder 300 mg) bereits nach drei Monaten (Woche 12) eine 20 %-ige Besserung der Symptome Gelenkschmerz, Gelenkschwellung und Funktionsbeeinträchtigung (ACR20 Response) erlangten. Zudem erreichten 35 % der Patienten zu Woche 24 eine 50 %-ige Besserung der beschriebenen Symptome (ACR50 Response) sowie eine fast vollständige Symptomfreiheit der Haut (PASI90 Response). Des Weiteren verfügt Secukinumab über ein gutes Sicherheitsprofil, da bis Woche 52 nur wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftraten (Secukinumab 300 mg: 6,4 %, Secukinumab 150 mg: 5,1 % und Placebo: 8,6 %) (37). Die gute Wirksamkeit von Secukinumab wird durch die Ergebnisse der EXCEED-Studie bestätigt. Hier zeigten nach 52 Wochen ca. 80 % der Patienten eine ACR20 Response und ca. 57 % der Patienten eine ACR50 Response sowie ca. 70 % der Patienten eine PASI90 Response. Da Secukinumab insbesondere auf die für die Patienten wichtigsten Domänen der Erkrankung eine sehr gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit zeigt, kann somit von einer Präferenz der Patienten für Secukinumab ausgegangen werden.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Eine Behandlung mit systemischen Therapien und Biologika erfolgt sowohl im stationären als auch im ambulanten Versorgungsbereich. Angesichts der üblichen Symptomatik der Indikation ist davon auszugehen, dass die Behandlung überwiegend ambulant erfolgt.

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

Da aufgrund der Verfügbarkeit weiterer etablierter Therapien, insbesondere der Biologika, davon auszugehen ist, dass nur ein Teil der Patienten in der Zielpopulation mit Secukinumab behandelt wird, ist in der Versorgungsrealität nicht davon auszugehen, dass die in Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten für die gesamte Zielpopulation anfallen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der Arzneimittel in Abschnitt 3.3.1 und 3.3.2 basieren auf den jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Patientenanteil von Golimumab-Patienten mit einer Dosis von 100 mg

Der Patientenanteil aller mit Golimumab behandelte PsA-Patienten, die eine Dosis von 100 mg erhalten, wurde anhand von Literaturangaben hergeleitet (23).

Basierend auf demographischen Daten von PsA-Patienten aus einer Ustekinumab-Studie (38) wurde in einem ersten Schritt berechnet, dass 29 % aller Studienteilnehmer ein Gewicht von mehr als 100 kg haben.

In einem zweiten Schritt wurde ermittelt, wie viele Golimumab-Patienten mit einem Gewicht von mehr als 100 kg bei einer Dosis von 50 mg nach drei bis vier Dosen ein unzureichendes klinisches Ansprechen zeigen und gemäß Fachinformation mit der höheren Dosis von 100 mg behandelt werden können.

In einer klinischen Phase-III- Studie mit Golimumab zeigten 51 % aller Studienteilnehmer mit einer Dosis von 50 mg ein klinisches Ansprechen (ACR20 Ansprechen) zu Woche 14 (39). Somit zeigten 49 % nur ein unzureichendes klinisches Ansprechen. Bei einem prozentualen Anteil von 29 % PsA-Patienten, die mehr als 100 kg wiegen, ergibt sich daher insgesamt ein Patientenanteil von 14 %, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen zeigen und mehr als 100 kg wiegen. Bei diesen Angaben ist jedoch von einer Unterschätzung auszugehen, da bei den 49 % der Studienteilnehmer, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen zeigten, nicht zwischen ≤ 100 kg bzw. > 100 kg differenziert wurde und der Anteil an Studienteilnehmern, die aufgrund eines Gewichts von mehr als 100 kg ein unzureichendes Ansprechen zeigen, wahrscheinlich wesentlich höher ist.

Des Weiteren geben Kavanaugh et al. (2009) an, dass 19 % aller Studienteilnehmer, die zunächst mit 50 mg Golimumab behandelt wurden, nach Woche 16 auf eine höhere Dosis von 100 mg wechselten. Hierbei ist jedoch von einer Überschätzung auszugehen, da nicht alle der Patienten, die von 50 mg auf 100 mg wechselten, ein Gewicht von mehr als 100 kg hatten.

Die Angaben von 14 % und 19 % werden daher als untere und obere Spanne gewählt, sodass im Mittel davon ausgegangen wird, dass 17 % aller mit Golimumab behandelten PsA-Patienten eine Dosis von 100 mg erhalten (23).

Ermittlung des Durchschnittsgewichts von PsA-Patienten

Zur Berechnung des Verbrauchs von Infliximab wurde anhand von Literaturangaben zunächst das Durchschnittsgewicht von PsA-Patienten in Deutschland ermittelt. Insgesamt konnten in der vorhandenen Literatur 13 PsA-Studien identifiziert werden, die (auch) in Deutschland durchgeführt wurden und Angaben zum Körpergewicht von PsA-Patienten enthielten. Tabelle 3-34 zeigt eine Übersicht der relevanten Studien und den jeweiligen Gewichtsangaben in kg, aus welchen ein Mittelwert (Durchschnittsgewicht) gebildet wurde.

Tabelle 3-34: Ergebnisübersicht der relevanten Studien zur Gewichtsangabe von PsA-Patienten

Referenz (Autor/NCT-Nr.)	Gewicht [kg]
Mease et al., 2018 (40)	83,4
Mease et al., 2018 (41)	83,38
Mease et al., 2015 (42)	82,9
Nash et al., 2018 (43)	85,61
Genovese et al., 2018 (44)	90,04
Kavanaugh et al., 2014 (45)	88,57
Edwards et al., 2016 (46)	84,87
NCT00534313 (47)	89,7
Mease et al., 2013 (48)	87,3
Kivitz et al., 2019 (49)	85,13
Osterhaus et al., 2014 (50)	84,4
McInnes et al., 2015 (37)	87,11
Kocijan et al., 2014 (51)	83,7
Mittelwert	85,85

Basierend auf den berichteten Gewichtsangaben der 13 Studien wurde für PsA-Patienten in Deutschland ein Durchschnittsgewicht von 85,85 kg berechnet (Tabelle 3-34).

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Abschnitt 3.3.3 sind die Angaben zu Preisen und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten in der Lauer-Taxe online (Abrufdatum: 01.07.2020).

Die Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 stammen aus den Gebührenordnungspositionen aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab der KBV (Fassung 3. Quartal 2020) mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 10,99 Cent je Punkt für das Jahr 2020. Die Angaben zur Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Infusionskosten) wurden der Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Anlage 3 Teil 2 Nr.8 vom 01.03.2020 (sogenannte Hilfstaxe) entnommen (25).

Annahmen zur Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils für Secukinumab (Abschnitt 3.3.6) in der Zielindikation beruhen auf Novartis-internen Annahmen.

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. Janssen Biologics B.V. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel) Simponi® 50mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand: 04/2020). 2020.
2. Janssen Biologics B.V. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Simponi® 100mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand: 04/2020). 2020.
3. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02/2020). 2020.
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 08/2020). 2020.
5. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020). 2020.
6. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40mg/0,4ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira® 40mg/0,4ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11/2019) 2019.
7. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Idacio® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand: 12/2019). 2019.
8. Mylan S.A.S. Fachinformation Hulio® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Hulio® 40 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 02/2020). 2020.
9. UCB Pharma S.A. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Cimzia® 200mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02/2020). 2020.
10. UCB Pharma S.A. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 02/2020). 2020.
11. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Patrone für ein Dosiergerät (Stand: 02/2020). 2020.
12. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11/2019). 2019.

13. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand: 11/2019). 2019.
14. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg (Stand: 11/2019). 2019.
15. Janssen Biologics B.V. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 09/2019). 2019.
16. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Taltz® (Stand: 06/2020). 2020.
17. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten (Stand: 05/2018). 2018.
18. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Secukinumab und die zweckmäßigen Vergleichstherapien bei PsA-Patienten (Stand: 01.07.2020). 2020.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Vorgangsnummer: 2015-06-01-D-167). 2015.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167). 2015.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) (Vorgangsnummer: 2017-03-01-D-276). 2017.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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) (Vorgangsnummer: 2017-03-01-D-276). 2017.
23. Novartis Pharma GmbH. Herleitung des Anteils aller mit Golimumab behandelten PsA-Patienten, die eine Dosis von 100 mg erhalten. 2020.
24. Lauer Fischer GmbH. Lauer-Taxe® Online 4.0 (Stand: 01.07.2020) 2020 [Zuletzt aktualisiert am 01.07.2020; Zugriff am 03.07.2020]. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
25. GKV-Spitzenverband und Dt. Apothekerverband e.V. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) (Stand: 01.03.2020). 2020.

26. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation metex® 7,5 mg/10 mg Tabletten (Stand: 01/2020). 2020.
27. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten (Stand: 11/2019). 2019.
28. HRI & Elsevier HA. Analyse der Versorgung von Versicherten mit Psoriasis - eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von GKV-Routinedaten (Ergebnistabellen). 2015.
29. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 3. Quartal 2020). 2020.
30. Novartis Pharma GmbH. Kalkulation der Prävalenz, Inzidenz und Versorgungsanteile. 2020.
31. van de Kerkhof PC, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, et al. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(10):2002-10.
32. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W-H, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2017. 2017.
33. Amgen Europe B. V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Otezla® Filmtabletten (Stand: 04/2020). 2020.
34. Kiltz U, Peterlik D, Winkelmann V, Tony H-P, im Namen der AQUILA Studiengruppe. Die AQUILA Studie in Deutschland –Daten aus dem klinischen Alltag zur Wirksamkeit von Secukinumab bei Patienten mit Psoriasis Arthritis – Ergebnisse einer Interimsanalyse. 2019.
35. Kiltz U, Peterlik D, Winkelmann V, Tony H-P, im Namen der AQUILA Studiengruppe. AQUILA-Studie in Deutschland - Secukinumab-Therapieadhärenz und -persistenz bei Patienten mit Ankylosierender Spondylitis und Psoriasis-Arthritis im klinischen Alltag – eine Interimsanalyse. 2019.
36. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):4-12.
37. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1137-46.
38. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, 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.

39. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golumumab, 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 Rheum.* 2009;60(4):976-86.
40. Mease P, van der Heijde D, Landewe R, Mporu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):890-7.
41. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open.* 2018;4(2):e000723.
42. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1329-39.
43. Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT, Blanco R, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):47.
44. Genovese MC, Combe B, Kremer JM, Tsai TF, Behrens F, Adams DH, et al. Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: week 52 results from SPIRIT-P2. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(11):2001-11.
45. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1020-6.
46. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1065-73.
47. ClinicalTrials.gov. NCT00534313 - Safety and Efficacy of Abatacept Versus Placebo in Participants With Psoriatic Arthritis. 2012 [Zugriff am 06.07.2020]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00534313?term=NCT00534313&draw=2&rank=1>.
48. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaci D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):729-35.
49. Kivitz AJ, Nash P, Tahir H, Everding A, Mann H, Kaszuba A, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab 150 mg with or Without Loading Regimen in Psoriatic Arthritis: Results from the FUTURE 4 Study. *Rheumatol Ther.* 2019;6(3):393-407.

50. Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):R140.
51. Kocijan R, Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, Rech J, Schett G. Differences in bone structure between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients relative to autoantibody positivity. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):2022-8.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation (Stand: 08/2020) von Cosentyx® entnommen (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fachinformation von Cosentyx® weist keine besonderen Anforderungen auf.

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

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

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Cosentyx® ist im Kühlschrank zu lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritzen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 18 Monate. Falls nötig, kann Cosentyx ungekühlt für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Tagen bei Raumtemperatur nicht über 30 °C gelagert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

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

Cosentyx® ist als subkutane Injektion anzuwenden. Eine Injektion in Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, sollte, wenn möglich, vermieden werden. Die Lösung/die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.

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

Die Patienten können sich Cosentyx[®] selbst injizieren oder von einer Betreuungsperson injiziert bekommen, sofern sie zuvor in der Technik der subkutanen Injektion ausreichend geschult wurden und der Arzt eine Selbstinjektion für angebracht hält. Der Arzt sollte jedoch eine angemessene Beobachtung der Patienten sicherstellen. Die Patienten oder Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, die gesamte Menge an Cosentyx[®] entsprechend den Hinweisen in der Packungsbeilage zu injizieren. Ausführliche Anwendungshinweise finden sich in der Packungsbeilage.

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante, aktive Infektion, z. B. Aktive Tuberkulose (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation).

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Cosentyx[®] kann das Infektionsrisiko erhöhen. Es wurden nach Markteinführung schwere Infektionen bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx[®] beobachtet. Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte sollte Cosentyx[®] mit Vorsicht angewendet werden.

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

In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx[®] Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation). Dabei handelte es sich überwiegend um

leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege, z. B. Nasopharyngitis. Ein Absetzen der Behandlung war nicht erforderlich.

Bedingt durch den Wirkmechanismus von Cosentyx[®] wurden in den klinischen Psoriasis-Studien nicht-schwerwiegende mukokutane Candida-Infektionen unter Cosentyx[®] häufiger berichtet als unter Placebo (3,55 pro 100 Patientenjahre für 300 mg Cosentyx[®] verglichen mit 1,00 pro 100 Patientenjahre für Placebo) (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation).

In klinischen Studien wurde keine erhöhte Anfälligkeit für Tuberkulose festgestellt. Cosentyx[®] sollte bei Patienten mit aktiver Tuberkulose jedoch nicht angewendet werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist vor Beginn einer Behandlung mit Cosentyx[®] eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

Es wurden Fälle von Neuauftreten oder Exazerbationen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation). Secukinumab ist für Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Zeichen und Symptome einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung entwickelt oder eine Exazerbation einer bestehenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankung auftritt, sollte die Behandlung mit Secukinumab beendet und geeignete medizinische Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx[®] in seltenen Fällen anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Falls es zu anaphylaktischen oder sonstigen schwerwiegenden allergischen Reaktionen kommt, sollte die Behandlung mit Secukinumab sofort beendet und geeignete Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Weiterhin sind bei der Anwendung von Cosentyx[®] folgende Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten

Die abnehmbare Kappe des Cosentyx[®]-Fertigpens enthält ein Naturlatex-Derivat. In der abnehmbaren Kappe wurde bislang kein Naturlatex nachgewiesen. Die Anwendung von Cosentyx[®]-Fertigpens bei latexempfindlichen Personen wurde jedoch nicht untersucht und es besteht daher ein potenzielles Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen, die nicht vollständig ausgeschlossen werden können.

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

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx[®] bei Kindern mit Plaque-Psoriasis im Alter von unter 6 Jahren ist nicht erwiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx® bei im Alter von unter 18 Jahren in anderen Indikationen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 Fachinformation).

Cosentyx® wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

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

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

Es ist nicht bekannt, ob Cosentyx® in die Muttermilch übergeht. Immunglobuline gehen in die Muttermilch über, und es ist nicht bekannt, ob Cosentyx® nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Aufgrund der Möglichkeit von unerwünschten Reaktionen bei gestillten Kindern, muss die Entscheidung, ob das Stillen während und bis zu 20 Wochen nach der Behandlung eingestellt wird oder die Cosentyx®-Therapie abgebrochen wird, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau getroffen werden.

Die Wirkung von Cosentyx® auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte nachteilige Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

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.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Secukinumab angewendet werden. Patienten unter Behandlung mit Secukinumab können gleichzeitig mit inaktivierten Impfstoffen oder Totimpfstoffen geimpft werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx® in Kombination mit Immunsuppressiva (einschließlich Biologika) oder einer Phototherapie wurden in Psoriasis-Studien nicht untersucht.

Cosentyx® wurde in Arthritis-Studien (einschließlich bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis) gleichzeitig mit Methotrexat (MTX), Sulfasalazin und/oder Kortikosteroiden verabreicht. Bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen

Immunsuppressiva und Cosentyx[®] ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.5 Fachinformation).

Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet, wenn Cosentyx[®] gleichzeitig mit Methotrexat (MTX) und/oder Kortikosteroiden in Arthritis-Studien (einschließlich bei Patienten mit PsA und AS) angewendet wurde.

In einer Studie mit erwachsenen Plaque-Psoriasis-Patienten wurden keine Wechselwirkungen zwischen Cosentyx[®] und Midazolam (CYP3A4-Substrat) beobachtet.

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

Für erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Cosentyx[®] ist verschreibungspflichtig (2, 3).

Cosentyx[®] ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der zugelassenen Indikationen erfahren ist (2, 3).

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

Für erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

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.

Anmerkung: Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die in der Formatvorlage oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR (4). Dort ist Folgendes aufgeführt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderungen durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement 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).

Fallen die Vorlagen eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

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

Für erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU Safety Risk Management Plan beschrieben. (5).

Spezifische Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Cosentyx® in Bezug auf die im RMP genannten Sicherheitsaspekte sind in die Fachinformation aufzunehmen (Abschnitt 3.4.1). Die relevanten Abschnitte sind in Tabelle 3-35 aufgeführt.

Tabelle 3-35: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Infektionen</u></p> <p>In den placebokontrollierten Phasen der klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis (Behandlung von insgesamt 1.382 Patienten mit Secukinumab und 694 Patienten mit Placebo über bis zu 12 Wochen) wurde bei 28,7 % der Patienten unter Secukinumab gegenüber 18,9 % der Patienten unter Placebo über Infektionen berichtet. Bei den meisten Infektionen handelte es sich um nicht-schwerwiegende und leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege wie Nasopharyngitis, die kein Absetzen der Behandlung erforderten. Es wurde eine Zunahme von mukosalen oder kutanen Candidosen verzeichnet, was in Einklang mit dem Wirkmechanismus steht, doch handelte es sich um leichte bis mittelschwere, nicht-schwerwiegende Fälle, die auf eine Standardbehandlung ansprachen und kein Absetzen der Behandlung erforderten. Schwerwiegende Infektionen traten bei 0,14 % der Patienten unter Secukinumab und bei 0,3 % der Patienten unter Placebo auf (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Über die gesamte Behandlungsphase hinweg (insgesamt 3.430 mit Secukinumab behandelte Patienten, die meisten von ihnen über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen) wurde bei 47,5 % der Patienten unter Secukinumab über Infektionen berichtet (0,9 pro Patientenbeobachtungsjahr). Schwerwiegende Infektionen traten bei 1,2 % der Patienten unter Secukinumab auf (0,015 pro Patientenbeobachtungsjahr).</p> <p>Die in klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis und axialen Spondylitis (ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis) beobachteten Infektionsraten waren vergleichbar mit denen, die in den Studien zur Psoriasis beobachtet wurden.</p>
Neutropenie	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Neutropenie</u></p> <p>Neutropenie wurde in klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis mit Secukinumab häufiger beobachtet als mit Placebo, aber die meisten Fälle waren mild, vorübergehend und reversibel. Eine Neutropenie $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE Grad 3) wurde bei 18 von 3.430 (0,5 %) Patienten unter Secukinumab berichtet, in 15 von 18 Fällen ohne Dosis-Abhängigkeit und zeitlichen Zusammenhang zu Infektionen. Es gab keine Berichte von schwereren Neutropenie-Fällen. In den übrigen 3 Fällen wurden nicht schwerwiegende Infektionen berichtet, die erwartungsgemäß auf Standardversorgung ansprachen und kein Absetzen von Secukinumab erforderten.</p> <p>Die Häufigkeit des Auftretens von Neutropenie bei Psoriasis-Arthritis und axialer Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis) ist vergleichbar mit der bei Psoriasis.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		In seltenen Fällen wurde das Auftreten einer Neutropenie $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE-Grad 4) berichtet.
Überempfindlichkeit	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u> In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Secukinumab in seltenen Fällen anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Falls es zu anaphylaktischen oder sonstigen schwerwiegenden allergischen Reaktionen kommt, sollte die Behandlung mit Secukinumab sofort beendet und geeignete Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen <u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u> In klinischen Studien wurden Urtikaria sowie seltene Fälle von anaphylaktischen Reaktionen gegen Secukinumab beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.4).</p>
Wichtige potenzielle Risiken		
Maligne und unspezifizierte Tumore	Für Patienten mit einer Secukinumab-Behandlung sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich. Standard of care Maßnahmen sind adäquat	keine Angaben
Major Adverse Cardiac Events	Für Patienten mit einer Secukinumab-Behandlung sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich. Standard of care Maßnahmen sind adäquat	keine Angaben

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Entzündliche Darmerkrankung	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung</p> <p><u>Chronisch entzündliche Darmerkrankung (einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)</u></p> <p>Es wurden Fälle von Neuauftreten oder Exazerbationen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Secukinumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation). Secukinumab ist für Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Zeichen und Symptome einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung entwickelt oder eine Exazerbation einer bestehenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankung auftritt, sollte die Behandlung mit Secukinumab beendet und geeignete medizinische Therapie maßnahmen eingeleitet werden.</p>
Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben
Suizidgedanken und Suizidverhalten	Für Patienten mit einer Secukinumab-Behandlung sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich. Standard of care Maßnahmen sind adäquat	Keine Angaben
Interaktionen mit Lebendimpfstoffen	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung</p> <p><u>Impfungen</u></p> <p>Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Secukinumab angewendet werden.</p> <p>Patienten unter Behandlung mit Secukinumab können gleichzeitig mit inaktivierten Impfstoffen oder Totimpfstoffen geimpft werden. In einer Studie war nach Meningokokken-Impfung und Impfung mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff ein ähnlicher Anteil von mit 150 mg Secukinumab bzw. mit Placebo behandelten gesunden Probanden in der Lage, eine angemessene Immunantwort in Form eines mindestens vierfachen Anstiegs der Antikörpertiter gegen die Meningokokken- und Influenza-Impfstoffe aufzubauen. Die Daten deuten darauf hin, dass Secukinumab die humorale Immunantwort auf die Meningokokken- bzw. Influenza-Impfstoffe nicht unterdrückt.</p> <p>Vor Beginn der Therapie mit Cosentyx wird empfohlen, dass pädiatrische Patienten alle altersgemäßen Impfungen gemäß der aktuellen Impfrichtlinien erhalten.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Secukinumab angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).
Wichtige fehlende Informationen		
Fetale Exposition in utero	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Secukinumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cosentyx in der Schwangerschaft vermieden werden.
Langzeit-Sicherheitsdaten	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig. Routine-Risikominimierung (Standard of care für die Zielpopulation) ist ausreichend	keine Angaben
Langzeit-Wirksamkeitsdaten	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig. Routine-Risikominimierung (Standard of care für die Zielpopulation) ist ausreichend	keine Angaben
Patienten mit schwerer eingeschränkter Leberfunktion	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben
Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben
Patienten mit schweren Herzkrankheiten oder unkontrolliertem Bluthochdruck	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben

Die Informationsbereitstellung über Sicherheitsbedenken und die Maßnahmen zur Reduktion stellen für Ärzte und/oder Patienten ein wichtiges Instrument der Risikominimierung dar. Für

Cosentyx® beinhaltet die Informationsbereitstellung Informationen, die in die Fachinformation aufgenommen wurden und in der Packungsbeilage enthalten sind (Routine-Risikominimierung).

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

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

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

Für erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen (1).

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

Für erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuelle Fachinformation zu Cosentyx® (Stand: 08/2020) (1), der EPAR inklusive Annex I und IIb (2-4) und der EU Risk-Management-Plan (Stand: 05/2020) (5) verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC), Cosentyx® 150 mg, Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020). 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP group of variations including an extension of indication assessment report: Cosentyx. Procedure No. EMEA/H/C/003729/II/0001/G. 2015.
3. European Medicines Agency (EMA). Type II group of variations assessment report: Cosentyx. Procedure No. EMEA/H/C/003729/II/0033/G. 2018.
4. European Medicines Agency (EMA). Cosentyx: EPAR - Product Information. 2020.
5. Novartis. EU Safety Risk Management Plan (Secukinumab) Version 6.1. 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-36 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-36 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-36: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Engmaschige Beobachtung	Sollte sich bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion entwickeln, ist der Patient engmaschig zu beobachten,	ja
2	Anti-Tuberkulose-Therapie	Bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist vor Beginn einer Behandlung mit Secukinumab eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.	nein
3	Engmaschige Beobachtung	Die Verschreibung von Secukinumab bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sollte mit Vorsicht erfolgen. Diese Patienten sollten engmaschig beobachtet werden.	nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

August 2020 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-36, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-36 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 2. Quartal 2020

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC), Cosentyx® 150 mg, Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020). 2020.