

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab (Cosentyx[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 D

aktive nr-axSpA

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	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	83
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prävalenz der axSpA im Jahr 2017 in der GKV-Routinedatenanalyse	22
Tabelle 3-2: Prävalenz der axSpA, AS und nr-axSpA	23
Tabelle 3-3: Kalkulierte Prävalenz der nr-axSpA	24
Tabelle 3-4: Kalkulierte Prävalenz der nr-axSpA im Jahr 2017 nach alters- und geschlechtsspezifischen Gruppen.....	24
Tabelle 3-5: Inzidenz der axSpA im Jahr 2017 in der GKV-Routinedatenanalyse	25
Tabelle 3-6: Kalkulierte Inzidenz der nr-axSpA in 2017 (anhand der InGef-Datenbank und (54))......	26
Tabelle 3-7: Inzidenz der AS	27
Tabelle 3-8: Kalkulierte Inzidenz der nr-axSpA im Jahr 2017 nach alters- und geschlechtsspezifischen Gruppen.....	27
Tabelle 3-9: Prävalenz und Inzidenz der nr-axSpA in 2015 und 2017	28
Tabelle 3-10: Fünf-Jahres-Prognose für die Prävalenz und Inzidenz von nr-axSpA in Deutschland.....	29
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-12: Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA.....	32
Tabelle 3-13: Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben.....	33
Tabelle 3-14: Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA und objektiven Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben.....	35
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	58

Tabelle 3-23: Arzneimittelkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien (pro Patient und Jahr)	60
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	61
Tabelle 3-25: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	76
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Kriterien zur Klassifikation von nr-axSpA (modifiziert nach (23, 26)).	15
Abbildung 3-2: Selektion der Population der GKV-Routinedatenanalyse. Quelle: (47).....	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V.
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
axSpA	axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
bDMARDs	biologische DMARDs
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
csDMARDs	Konventionelle systemische krankheits-modifizierende Antirheumatika
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom
d.h.	das heißt
DeStatis	Statistisches Bundesamt
DGRh	Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
e.V.	eingetragener Verein
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Assessment Reports
et al.	et alii bzw. et aliae
etc.	et cetera

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
Exkl.	Exklusive
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEP	Gute Epidemiologische Praxis
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPS	Gute Praxis Sekundärdatenanalyse
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HLA-B	Human Leukocyte Antigen-B
ICD	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
Inkl.	Inklusive
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
l	Liter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
MTX	Methotrexat
nr-axSpA	nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

Abkürzung	Bedeutung
PsA	Psoriasis-Arthritis
PUVA	Psoralen plus Ultraviolett-A
RABBIT	Rheumatoid Arthritis - Observation of Biologic Therapy
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	subkutan
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SpA	Spondyloarthritis
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen
therap.	therapeutisch
TNF	Tumor Nekrose Faktor
u.a.	unter anderem
vs.	versus
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.

Das Anwendungsgebiet lautet nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA) / axSpA ohne röntgenologisch sichtbare Schäden.

Secukinumab (Handelsname Cosentyx®) ist indiziert zur Behandlung der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben (1).

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomografie (MRT), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, ist:

- ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)

Da die aktive nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis der aktiven axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS entspricht, hat die unterschiedliche Wortwahl keinen Einfluss auf die zVT.

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 nr-axSpA fand am 08. Mai 2019 ein Beratungsgespräch nach § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (3) mit dem G-BA statt. Der G-BA legte darin als zVT einen TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) fest (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-044 (2)).

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 den Beratungsgesprächen mit der Geschäftsstelle des G-BA basieren auf der entsprechenden Niederschrift zum Beratungsgespräch (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-044 (2)).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020). 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-044. 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 16. Januar 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 axSpA ist eine chronische, autoinflammatorische, oftmals mit einer genetischen Prädisposition assoziierte Erkrankung, die vorwiegend das Achsenskelett und das Sakroiliakgelenk betrifft und durch entzündliche Rückenschmerzen und Steifheit gekennzeichnet ist (1, 2). Die axSpA umfasst als Oberbegriff auf der einen Seite Patienten mit im Röntgenbild sichtbarer Sakroiliitis (Ankylosierende Spondylitis, AS) und auf der anderen Seite Patienten ohne röntgenologisch sichtbare Schäden (nr-axSpA) (3). Im Gegensatz zur AS, die für mehrere Jahrzehnte der Forschungsschwerpunkt war und größtenteils anhand der 1984 modifizierten New Yorker Klassifizierungskriterien bestimmt wurde (4), ist das Konzept des axSpA-Krankheitsspektrums und von nr-axSpA neuer, wobei nr-axSpA anhand der ASAS-Klassifizierungskriterien von 2009 (klinischer und bildgebender Arm) klassifiziert wird (3). Laut deutscher Leitlinie handelt es sich aber bei der nr-axSpA und AS um ein einziges Krankheitsbild, bei dem Unterschiede lediglich bei der Krankheitsdauer und hinsichtlich des Ausmaßes vorhandener struktureller Veränderungen bestehen (5).

Beschreibung der Erkrankung

Symptomatik

Die axSpA manifestiert sich üblicherweise im jungen Erwachsenenalter, wobei über 95 % der Patienten erste Symptome bis zu einem Alter von 45 Jahren aufweisen (6). Die charakteristischen pathophysiologischen Veränderungen, die mit einer axSpA verbunden sind, führen zu einer anhaltenden Entzündung der Sakroiliakgelenke, die chronische Rückenschmerzen und Skelett-/Haltungsveränderungen, einschließlich Steifigkeit des axialen Skeletts und Einschränkung der Beweglichkeit der Wirbelsäule, verursacht (7). Die nr-axSpA beginnt typischerweise mit chronischen Rückenschmerzen, die in 70 – 80 % der Fälle den Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes entsprechen (5, 6). Diese Schmerzen behindern die tägliche Aktivität der Patienten und werden durch Ruhe nicht behoben, was bei der Hälfte bis zwei Drittel der nr-axSpA-Patienten zu schwerer Fatigue führt (7, 8). Aufgrund der Schmerzen und Steifigkeit wachen die Patienten oftmals in der zweiten Nachthälfte auf. Der schlechte Schlaf gilt als Hauptverursacher reduzierter Lebensqualität sowie von Arbeitsbeeinträchtigungen und Arbeitsausfällen (9). Die nr-axSpA betrifft Männer und Frauen ohne eine klare Geschlechterpräferenz (10).

Krankheitsverlauf

Die nr-axSpA ist eine chronische Erkrankung (5, 6). Der Krankheitsverlauf kann sehr unterschiedlich sein und folgende Ausprägungsformen haben: a) aktive nr-axSpA, b) aktive nr-axSpA, die strukturell fortschreitet und in eine AS übergehen kann, c) (zeitweilig) inaktive nr-axSpA und d) spontan remittierende nr-axSpA (11). Da diese Ausprägungsformen potentiell ineinander übergehen können, ist die genaue Größe der Patientenpopulation pro Ausprägungsform mit Ausnahme von Gruppe b), schwer zu erfassen.

Risikofaktoren und Pathogenese

Wie auch bei anderen multifaktoriellen Erkrankungen haben genetische und Umweltfaktoren eine wichtige Bedeutung bei der Entstehung der nr-axSpA und insbesondere für das Fortschreiten der Erkrankung bzw. die Entstehung eines röntgenologisch sichtbaren Verlaufs (5). Es wird davon ausgegangen, dass besonders die Expression von HLA-B27 eine bedeutende Rolle spielt. Zudem ist Rauchen ein prädisponierender Faktor. Zusätzlich gelten Entzündungsmarker (Entzündung der Sakroiliakalgelenke, erhöhte CRP-Werte), Vorhandensein von Gesäßschmerzen und männliches Geschlecht als weitere Faktoren einer Progression der nr-axSpA zur AS (12, 13).

IL-17A ist ein wichtiges Zytokin in der Pathogenese der Spondyloarthritis (SpA), welches Entzündung, Enthesitis und strukturelle Schädigung vorantreibt und stellt somit ein anerkanntes Zielmolekül bei chronischen Entzündungen dar (14). Zusätzlich spielt IL-17A auch eine Rolle beim Knochenstoffwechsel (14). Es gibt Hinweise darauf, dass bei den SpA Knochenerosion und Knochenneubildung gleichzeitig an verschiedenen Stellen auftreten können und IL-17A bei diesen Prozessen eine komplexe Rolle spielt (15).

Bei der axSpA kann eine klare und ausgeprägte HLA-Assoziation bestehen, zudem kann die mechanische Beanspruchung an den Enthesialstellen des Axialskeletts ein möglicher Auslöser für eine Entzündung sein (16). Zu den pathologischen Veränderungen in den Enthesen gehören Entzündungen, Strukturschäden und übermäßige Knochenneubildung. Zudem entstehen Knochenneubildungen an den Wirbelkörpererecken, die als Syndesmophyten bezeichnet werden und deren Überbrückung zur Versteifung und letztlich zur sogenannten Bambusstabwirbelsäule führt. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass die Knochenneubildung bei der axSpA die Folge einer früheren Entzündung im subchondralen Knochenmark ist, wobei als obligatorischer Zwischenschritt bei der Reparatur Granulationsgewebe auftritt. Eine solche Sequenz ist derzeit schwer zweifelsfrei zu beweisen, vor allem aufgrund des langsamen Fortschreitens der Knochenneubildung und der Schwierigkeit, den laufenden Prozess im Knochen sichtbar zu machen. Aktuelle Ergebnisse legen jedoch nahe, dass eine frühe und wirksame Unterdrückung der Knochenentzündung eine spätere Knochenbildung und Progression verhindern kann (10).

Komorbiditäten

Die nr-axSpA und die AS stellen Ausprägungen eines einzigen Krankheitsspektrums dar (5). Patienten mit einer axSpA leiden an den häufig beschriebenen extraartikulären Manifestationen Uveitis, Psoriasis bzw. chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) (5, 17, 18). Eine neuere Untersuchung zeigt, dass Hypertonie bei ca. der Hälfte der Patienten diagnostiziert wird (19). Zu weiteren, häufigen Komorbiditäten von nr-axSpA-Patienten zählen Angststörungen, Depression, Krebserkrankungen sowie koronare Herzerkrankungen. Zudem zeigt eine aktuelle Studie, dass die Art und Zahl der Komorbiditäten bei nr-axSpA- und AS-Patienten vergleichbar sind (20).

Diagnose und Einteilung der Krankheitsstadien

Diagnose

Die axSpA ist eine chronisch entzündliche Erkrankung mit unterschiedlichen klinischen Phänotypen. In ihrem schweren fortgeschrittenen Stadium, der AS, kann sie durch eine Kombination von klinischen Symptomen und etablierten röntgenologischen Veränderungen anhand der 1984 modifizierten New-York-Kriterien bestimmt werden (21). Nr-axSpA-Patienten können anhand dieser Kriterien jedoch nicht diagnostiziert werden, obwohl sie eine vergleichbare Belastung durch ihre Symptome und Beeinträchtigungen aufweisen wie AS-Patienten. Die Entwicklung der ASAS-Klassifizierungskriterien von 2009 verbesserte die frühe Erkennung von axSpA-Patienten und ermöglichte somit die Behandlung von Patienten mit einer frühen Erkrankung (22, 23). Diese Kriterien erfassen das breite Spektrum von Merkmalen für die Bestätigung einer nr-axSpA-Diagnose (24).

Nach den modifizierten New-York-Kriterien ist das Vorliegen einer bilateralen Sakroiliitis Grad II oder unilateral Grad III für die Diagnose der AS nötig. Neben diesem röntgenologischen Kriterium werden folgende klinische Zeichen begutachtet, von denen mindestens eines gegeben sein muss:

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

Die ASAS-Kriterien wurden für die gesamte Gruppe der axSpA entwickelt, das heißt, dass sowohl Patienten mit als auch ohne röntgenologisch sichtbaren strukturellen Veränderungen der Sakroiliakalgelenke eingeschlossen sind. Somit kann anhand der ASAS-Kriterien auch eine nr-axSpA klassifiziert werden. Sie kombinieren verschiedene klinische Labor- und Bildgebungsparameter, und erlauben so eine frühe Diagnose vor dem Auftreten röntgenologisch sichtbarer Veränderungen (25). Eingangskriterien sind die Präsenz von

chronischen Rückenschmerzen über mindestens drei Monaten und ein Patientenalter unter 45 Jahren bei Beginn der Symptome. Ist dann entweder in der Bildgebung (Röntgen oder MRT) eine Sakroiliitis zu erkennen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Anzeichen für eine SpA, oder ist der Patient HLA-B27 positiv, und zeigt mindestens zwei weitere Symptome einer SpA, kann von einer axSpA ausgegangen werden. Sind die modifizierten New-York-Kriterien erfüllt, also kann von einer röntgenologisch sichtbaren Veränderung ausgegangen werden, liegt eine AS vor (5). Werden die modifizierten New-York-Kriterien nicht erfüllt, also sind keine röntgenologisch sichtbaren Zeichen einer Sakroiliitis vorhanden, liegt eine nr-axSpA vor (siehe Abbildung 3-1). Andere Anzeichen einer SpA, die in die ASAS-Kriterien einfließen, sind neben dem entzündlichen Rückenschmerz Arthritis, Enthesitis (z. B. der Ferse), Uveitis, Daktylitis, Psoriasis, chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED), ein gutes Ansprechen auf NSAR, HLA-B27 positiv, Familienanamnese für AS oder SpA und ein erhöhtes CRP (siehe Abbildung 3-1).

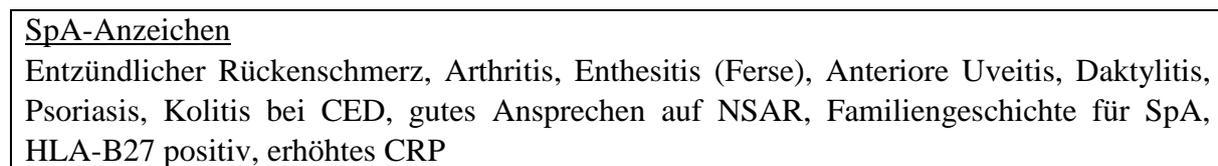
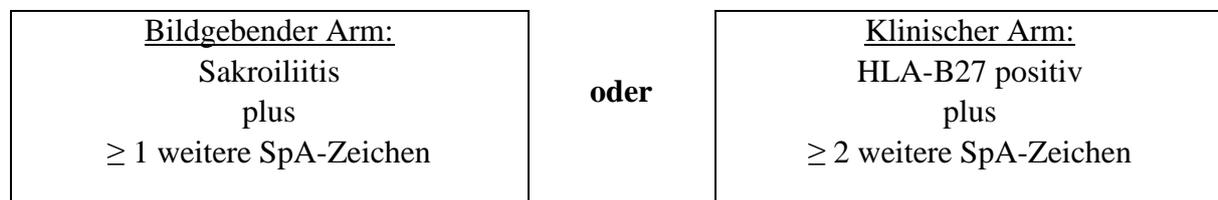
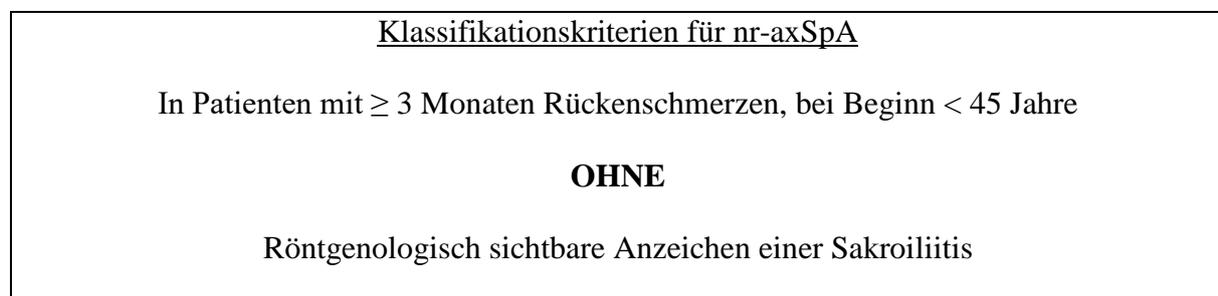


Abbildung 3-1: Kriterien zur Klassifikation von nr-axSpA (modifiziert nach (23, 26)).

Trotz der ASAS axSpA-Klassifizierungskriterien, die die Identifizierung von nr-axSpA durch klinische Merkmale und/oder Bildgebung ermöglichen, besteht weiterhin eine Diagnoseverzögerung bei der axSpA von 5 – 14 Jahren zwischen dem Auftreten der Symptome und der anschließenden Diagnose (5).

Krankheitsaktivität

Im axSpA-Krankheitsspektrum weisen die Patienten im nr-axSpA-Stadium eine vergleichbare Schwere der Krankheitsaktivität und -beeinträchtigung auf wie Patienten im AS-Stadium (24, 27). Daher ist eine frühzeitige Diagnose unerlässlich, um diese Patienten zu identifizieren und adäquat zu behandeln (7). Die Beurteilung der Krankheitsaktivität beruht dabei neben den oben genannten Parametern hauptsächlich auf Patientenangaben zur Symptomschwere, vor allem der Parameter Schmerz, Steifigkeit und Erschöpfung (5). Um Aktivität und Verlauf zu bewerten und zu dokumentieren, werden verschiedene Scores, wie z.B. BASDAI, ASAS, BASFI, ASQoL eingesetzt (27). Eine aktuelle Studie zeigt, dass eine Remission der nr-axSpA ohne Biologika-Behandlung selten erfolgt (28).

Krankheitslast

Die nr-axSpA ist eine unheilbare, chronische Erkrankung, die sehr oft mit einer hohen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht. Die Entzündung und das mögliche Fortschreiten von Gelenkschäden bei einigen Patienten mit nr-axSpA kann zu erheblichen Beeinträchtigungen der körperlichen Funktion, der Beweglichkeit der Wirbelsäule und der Hüfte, der Lebensqualität und der Arbeitsproduktivität sowie zu starker Fatigue führen (3, 8). In der klinischen Präsentation unterscheiden sich Patienten mit nr-axSpA und AS nur hinsichtlich des Ausmaßes des strukturellen Schadens und der Entzündungsaktivität, jedoch nicht hinsichtlich subjektiver Parameter wie Schmerz, Funktionseinschränkung und anderer patientenberichteter Endpunkte (27). Durch den Krankheitsbeginn im frühen Erwachsenenalter sind bereits junge Menschen betroffen, die damit über einen Großteil ihres Lebens durch die Erkrankung belastet sind (5).

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die nur unzureichend auf NSAR angesprochen haben (29).

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in 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.

Bei der nr-axSpA steht der entzündliche Schmerz im Vordergrund, während bei der AS, besonders im späteren Verlauf, zunehmend Bewegungseinschränkungen aufgrund von Verknöcherungen hinzukommen (10, 27). Da ca. 10 – 40 % der Patienten mit nr-axSpA über einen Zeitraum von 2 – 10 Jahren eine AS entwickeln (30) und die Krankheitslast vergleichbar mit der von AS-Patienten ist (27), ist eine schnell wirksame Therapie von großer Bedeutung. Aufgrund des Beginns der Erkrankung im frühen Erwachsenenalter kann die nr-axSpA negative Auswirkungen auf die berufliche Entwicklung und auf soziale Beziehungen haben, die bei einer frühen Diagnose und Therapie verhindert werden könnten (31). Die deutsche S3-Leitlinie nennt als Ziel der medikamentösen Therapie für Patienten mit axSpA Schmerzreduktion, Verbesserung der Funktionsfähigkeit und der Steifheit sowie die Reduktion inflammatorischer Prozesse und Hemmung der röntgenologischen Progression (5).

Arbeitseinschränkungen im Zusammenhang mit axSpA sind erheblich und werden durch das typische junge Diagnosealter verstärkt (7). In verschiedenen Studien wurde bei Patienten mit nr-axSpA und AS ein erheblicher Produktivitätsverlust bei der Arbeit festgestellt. Patienten mit nr-axSpA weisen sogar noch höhere Produktivitätsverluste in Form von Präsentismus als Patienten mit AS auf und ihre Beeinträchtigung der täglichen Aktivität ist erhöht (32). Darüber hinaus sind bei nr-axSpA-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant höhere Krankenstände, Ausfalltage und Produktivitätsverluste zu verzeichnen (33). In einer kürzlich durchgeführten italienischen Umfrage gaben 14 % der Patienten an, aufgrund ihrer axSpA-Erkrankung diskriminiert worden zu sein, und der Anteil der Patienten, die Erwerbsunfähigkeitsleistungen aufgrund ihrer Beeinträchtigung erhielten, war fast fünfmal höher als in der Allgemeinbevölkerung (34 % gegenüber 7,3 %) (34). Die Korrelationen zwischen erhöhten Krankheitsanzeichen und -symptomen und verminderter Arbeitsproduktivität legen nahe, dass wirksame Behandlungen, die auf die Verringerung der Symptome und die Kontrolle der Krankheitsaktivität abzielen, auch die Arbeitsunfähigkeit und den Produktivitätsverlust verringern können (35).

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten/Therapie der Erkrankung

Die nr-axSpA ist eine potentiell schwere Erkrankung mit vielfältigen Erscheinungsformen. Ihre Behandlung erfordert einen multidisziplinären Ansatz unter Koordination eines Rheumatologen. Da es für die nr-axSpA keine gesonderten Therapieleitlinien gibt, leiten sich Therapieempfehlungen aus der deutschen S3-Leitlinie für axSpA sowie aus den Empfehlungen der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) für axSpA ab (2, 5). Nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA zu nr-axSpA (2019-B-044) wurde die aktualisierte

deutsche S3-Leitlinie „Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen“ von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und den beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiteren Organisationen veröffentlicht, die den bisherigen Therapiealgorithmus bestätigt (5). Die deutsche S3-Leitlinie orientiert sich dabei an den ASAS-EULAR-Empfehlungen von 2016 (2). Laut der deutschen S3-Leitlinie zeichnet sich die Behandlung von Patienten mit axSpA durch Multimodalität aus, wobei sich nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung und Physiotherapie) und pharmakologische Maßnahmen ergänzen und parallel zueinander laufen (5). Dies wird auch von den ASAS-Empfehlungen bestätigt (2).

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sollen bei symptomatischen Patienten mit axSpA als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Konventionelle systemische krankheits-modifizierende Antirheumatika (csDMARDs, auch als „Basistherapeutika“ bezeichnet; darunter Sulfasalazin, Leflunomid, Methotrexat, Gold, Hydroxychloroquin, D-Penicillamin und Ciclosporin A) haben keinen Wirksamkeitsnachweis zur Besserung der Wirbelsäulensymptomatik erbracht. Als einziges csDMARD wird hierbei in den Empfehlungen Sulfasalazin genannt. Zu dieser Einschränkung kommt hinzu, dass Sulfasalazin nicht zur Behandlung der AS oder nr-axSpA zugelassen ist.

Lokale Injektionen von Glukokortikoiden stellen eine zusätzliche Option bei der Behandlung einzelner entzündeter Gelenke und Enthesen dar. Eine Langzeitgabe von systemischen Glukokortikoiden wird von der Leitlinie bei Patienten mit Achsenbeteiligung nicht empfohlen; auch für die kurzfristige Gabe sei die Evidenz nicht ausreichend.

Bei Patienten mit persistierend aktiver axSpA und unzureichendem Ansprechen auf eine NSAR-Therapie oder Unverträglichkeit von NSARs soll eine Therapie mit Interleukin (IL)-17-Inhibitoren oder Tumor Nekrose Faktor (TNF)- α -Inhibitoren (sogenannte biologische DMARDs, bDMARDs) begonnen werden. Secukinumab, ein vollständig humaner monoklonaler IL-17A-Antikörper, ist seit Ende 2015 für die AS zugelassen. Die aktualisierte deutsche S3-Leitlinie aus dem Jahr 2019 empfiehlt nun auch den Einsatz von Secukinumab gleichrangig zu einer anti-TNF- α -Therapie (5).

Biologika im Vergleich zu konventionellen Therapien

Während der Langzeittherapie mit NSAR sind die aufgrund des unspezifischen Wirkmechanismus bestehenden Risiken (gastrointestinales Risiko und kardiovaskuläres Risiko) dieser Wirkstoffe in Betracht zu ziehen und gastrointestinale und kardiovaskuläre Vorbelastungen zu beachten (1).

Häufige Nebenwirkungen der TNF- α -Inhibitoren sind bakterielle oder Pilz-Infektionen (vor allem der oberen Atemwege), unerwünschte Reaktionen an der Injektionsstelle und anaphylaktische Reaktionen. Insbesondere bei den TNF- α -Inhibitoren muss eine Tuberkulose vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden (36-39). Biologika verfügen in der Langzeitbetrachtung jedoch im Vergleich zu konventionellen systemischen Therapien über eine überlegene Sicherheit und Verträglichkeit (6).

Zur Verbesserung der Lebensqualität unter NSAR-Therapie wurden keine Studien gefunden. In klinischen Studien mit Biologika konnte eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo anhand von SF-36- oder ASQoL-Werten gemessen werden (5, 40). Biologika werden bei Patienten verordnet, wenn diese zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie, wie den NSAR, angesprochen haben. Daher bieten sie auch nach Therapieversagen von NSAR eine Möglichkeit, die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu steigern. Die Wirksamkeit von TNF- α -Inhibitoren ist bei Patienten mit nr-axSpA und bei Patienten mit AS gut belegt (41). Auch mit Secukinumab zeigt sich bei AS- und nr-axSpA-Patienten eine langanhaltende Wirksamkeit der Therapie und es konnte gezeigt werden, dass es zu einem mittels MRT nachweisbaren Rückgang der Entzündung in der Wirbelsäule kommt (42-44).

Bedarfsdeckung durch Secukinumab

Ziel der medikamentösen Therapie für nr-axSpA-Patienten ist die Schmerzreduktion, Verbesserung der Funktionsfähigkeit und der Steifheit sowie die Reduktion inflammatorischer Prozesse und Hemmung der radiologischen Progression (5). Insbesondere bei den Patienten, die unzureichend auf NSAR ansprechen und aufgrund ihrer aktiven Erkrankung eine Therapie benötigen, können diese Therapieziele durch Secukinumab aufgrund der signifikanten positiven Effekte hinsichtlich Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit erreicht werden.

Secukinumab weist mit der Inhibition von IL-17A einen neuartigen Wirkmechanismus auf, der es erlaubt, das der nr-axSpA zugrundeliegende Entzündungsgeschehen direkt zu unterbrechen. In der klinischen Phase III-Studie PREVENT zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität einschließlich Schmerz und Entzündung, und der damit verbundenen körperlichen Funktionseinschränkungen, was mit einer Verbesserung der Lebensqualität (ASQoL, SF-36) einherging (44, 45). Weiterhin weist die Behandlung mit Secukinumab ein günstiges Sicherheitsprofil auf und ist konsistent mit dem bereits in vorherigen klinischen Studien beobachteten Sicherheitsprofil von Secukinumab (45). Die gute Verträglichkeit der Secukinumab-Behandlung spiegelt sich auch in der hohen Retentionsrate von 95 % nach 24 Wochen wider (45).

Secukinumab stellt somit eine neue wirksame und sehr gut verträgliche Therapiemöglichkeit zum Erreichen der Therapieziele der Behandlung von nr-axSpA-Patienten dar.

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. Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte gemäß einem prädefinierten Analyseprotokoll (46). Die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse liegen in Form einer Excel-Datei vor (47). Alle hierauf beruhenden Kalkulationen für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 sind in einer gesonderten Excel-Datei dokumentiert (48). 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 (46). 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 (49).

Selektion der Population der GKV-Routinedatenanalyse für die Prävalenz

Versicherte wurden bei dieser Analyse eingeschlossen, wenn sie zwischen dem 01.01.2014 und dem 30.09.2018 durchgehend versichert und damit durchgehend beobachtbar waren. Die Studienpopulation zur Bestimmung der Prävalenz umfasste 3.485.358 Patienten (siehe Abbildung 3-2, (47)).

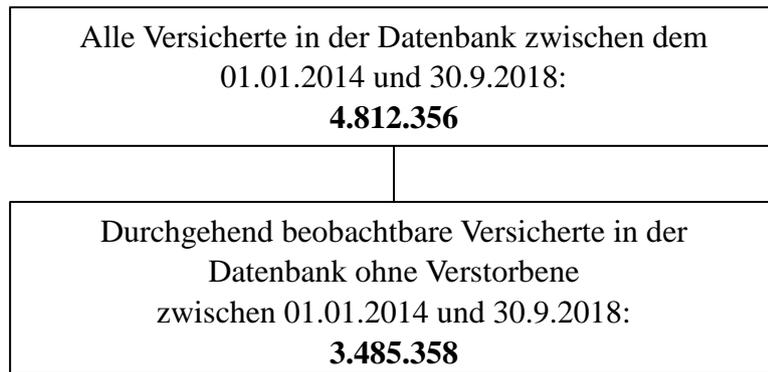


Abbildung 3-2: Selektion der Population der GKV-Routinedatenanalyse. Quelle: (47)

Für die Indikation nr-axSpA liegt kein eigenständiger ICD-10 Code vor. Der ICD-10 Code M45 ist wie folgt beschrieben [<https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-m45-m49.htm#M45>, Abgerufen am 21.07.2020; (50)]:

M45.-

Spondylitis ankylosans

Inkl.: Chronische Polyarthritits der Wirbelsäule

Nichtröntgenologische axiale Spondylarthritis

Exkl.: Arthropathie bei Reiter-Krankheit (M02.3-)

Behçet-Krankheit (M35.2)

Juvenile Spondylitis ankylosans (M08.1-)

Die nr-axSpA und die AS (oder Spondylitis ankylosans) sind also im ICD-10 Code M45 explizit subsummiert. Der Code entspricht somit dem Überbegriff axiale Spondyloarthritis (axSpA). Daher wurde die GKV-Routinedatenanalyse für axSpA im Allgemeinen durchgeführt, eine Unterscheidung der Indikationen war nicht möglich. Eine Abschätzung der Anteile, die den Indikationen AS und nr-axSpA zuzuordnen sind, erfolgte anschließend mit Hilfe von Literaturangaben.

Versicherte wurden als prävalente axSpA-Patienten im jeweiligen Jahr aufgegriffen, wenn 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 Code M45.- nach ICD-10-GM vorlagen. Stationäre Neben-Entlassdiagnosen galten dabei wie gesicherte ambulante Diagnosen. Das zweite Quartal mit der Diagnose konnte dabei auch im folgenden Kalenderjahr liegen. Die Hochrechnung auf die GKV erfolgte anhand der offiziellen Mitglieder-Statistik (KM6) [http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9156].

Ergebnisse zur Prävalenz

Im Jahr 2017 wurden in der InGef-Datenbank 10.822 Patienten mit axSpA-Prävalenz aufgegriffen. Das entspricht einem Anteil von 0,31 %. Hochgerechnet für die GKV entspricht das 225.604 Patienten und für die deutsche Gesamtbevölkerung 258.495 Patienten mit axSpA-Prävalenz.

Tabelle 3-1: Prävalenz der axSpA im Jahr 2017 in der GKV-Routinedatenanalyse

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil	Quelle
Prävalenz der axSpA in der InGef-Datenbank	2017	10.882 / 0,31 %	(47, 48)
Prävalenz der axSpA in der GKV	2017	225.604 / 0,31 %	(47, 48)
Prävalenz der axSpA in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	258.495 / 0,31 %	(47, 48)

Es liegen 3 Arbeiten vor, die die Prävalenz der axSpA in Europa ermittelt haben (Tabelle 3-2).

Die Prävalenz der axSpA lag in der Literatur zwischen 0,25 % und 0,323 % (51-53). Der in der GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Wert von 0,31 % liegt damit in der Spanne der Literaturwerte.

Der Anteil der Patienten mit nr-axSpA an allen Patienten mit axSpA wurde bisher nur in begrenztem Umfang untersucht. In einer Übersichtsarbeit wurde gezeigt, dass bei Kohorten, in denen die Diagnose axSpA zum ersten Mal gestellt wird, der Anteil der Patienten mit einer nr-axSpA-Diagnose zwischen 23 % und 80 % liegt (54). Für die Frage der Prävalenz und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation stellen solche Untersuchungen eine Überschätzung des Anteils der Patienten mit nr-axSpA dar, weil im Verlauf der Erkrankung nach erstmaliger Diagnose eine Progression der nr-axSpA zu AS mit einer Rate von ca. 10 – 40 % in 2 bis 10 Jahren stattfindet (54). Für die Prävalenz und die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird daher eine aktuelle Publikation des deutschen RABBIT-SpA-Registers herangezogen (55). Im RABBIT-SpA-Register wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine neue Therapie begonnen wurde. Dieses Selektionskriterium entspricht im Gegensatz zu erstmaligen Diagnosen besser einer für die Ermittlung der Prävalenz notwendigen Querschnittsperspektive zum Krankheitsverlauf. Außerdem werden mit diesem Kriterium Patienten selektiert, die dem Anwendungsgebiet von Secukinumab entsprechen, da bei ihnen eine aktive Erkrankung vorliegt, die eine Therapie erfordert. Daher sind die Ergebnisse des RABBIT-SpA-Registers für die Ermittlung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation besonders geeignet. In den zwei untersuchten Kohorten der Patienten aus den Index- und Kontrollkohorten lag bei 25,9 % bzw. 42,5 % der Patienten eine nr-axSpA vor (55). Hieraus lässt sich ein gewichteter Anteil von 28,2 % in der Gesamtpopulation von RABBIT-SpA errechnen (48). Ferner können aus den Angaben zur Prävalenz der axSpA aus der Literatur

ebenfalls Schätzungen zum Anteil der nr-axSpA Patienten an allen axSpA-Patienten von 11 – 52 % abgeleitet werden (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Prävalenz der axSpA, AS und nr-axSpA

Publikation	Land	Prävalenz axSpA	Prävalenz AS	Prävalenz nr-axSpA	Anteil nr-axSpA an axSpA
Costatino et al. 2013 (52)	Frankreich	0,323 %*	0,287 %*	0,036 %*	11 %*
Rao et al. 2014 (51)	Deutschland	0,25 %	0,12 %	0,13 %	52 %*
Hamilton et al. 2015 (53)	Großbritannien	0,30 %	0,15 %	0,15 %*	50 %*
*Quelle für die kalkulierten Werte: (48), dort sind die hinterlegten Quellangaben mit Verweisen und die Kalkulationen als Formeln hinterlegt.					

Der gewichtete Anteil im RABBIT-SpA-Register liegt mit 28,2 % im Bereich der populationsbasierten Ergebnisse. Er ist für die vorliegende Kalkulation am besten geeignet, da er die aktive und systemisch therapierte Patientenpopulation in Deutschland repräsentiert. Mit Hilfe dieses Anteils kann die Prävalenz der nr-axSpA aus der GKV-Routinedatenanalyse ermittelt werden (Tabelle 3-3).

Die Prävalenz der nr-axSpA in der InGef-Datenbank berechnet sich dabei wie folgt:

$$\left[\begin{array}{l} \text{Patienten mit axSpA-Prävalenz} \\ \text{in 2017 in der InGef-Datenbank} \end{array} \right] * \left[\begin{array}{l} \text{Anteil nr-axSpA} \\ \text{in RABBIT-SpA} \end{array} \right] = 10.882 * 28,2 \% = 3.070.$$

Die Prozentzahl der entsprechenden Prävalenz berechnet sich dabei wie folgt:

$$\left[\begin{array}{l} \text{Prävalenz der nr-axSpA} \\ \text{in 2017 in der InGef-Datenbank} \end{array} \right] * 100 \% = \frac{3.070}{\left[\begin{array}{l} \text{Versicherte in der} \\ \text{InGef-Datenbank} \end{array} \right]} * 100 \% = 0,088 \%$$

Analog erfolgte die Berechnung der Prävalenz der nr-axSpA in der GKV und in der deutschen Gesamtbevölkerung (Tabelle 3-3 und (48)).

Tabelle 3-3: Kalkulierte Prävalenz der nr-axSpA

Population	Zeitbezug	Anzahl / Prozentzahl	Quelle
Prävalenz der nr-axSpA in der InGef-Datenbank	2017	3.070 / 0,088 %	(48)
Prävalenz der nr-axSpA in der GKV	2017	63.649 / 0,088 %	(48)
Prävalenz der nr-axSpA in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	72.928 / 0,088 %	(48)

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz

Der Anteil der Patienten in der InGef-Datenbank mit axSpA-Prävalenz in 2017 wurde in alters- und geschlechtsspezifischen Gruppen analysiert (47). Hieraus wurde auf Grundlage des für die Prävalenz maßgeblichen Anteils der nr-axSpA, der aus dem RABBIT-SpA-Register ermittelt wurde, die alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz der nr-axSpA ermittelt (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Kalkulierte Prävalenz der nr-axSpA im Jahr 2017 nach alters- und geschlechtsspezifischen Gruppen

Altersgruppen	Frauen	Männer	Gesamt
Gesamt	0,070 %	0,107 %	0,088 %
0 bis unter 10 Jahre	0,000 %	0,000 %	0,000 %
10 bis unter 20 Jahre	0,004 %	0,005 %	0,005 %
20 bis unter 30 Jahre	0,031 %	0,039 %	0,035 %
30 bis unter 40 Jahre	0,061 %	0,083 %	0,073 %
40 bis unter 50 Jahre	0,088 %	0,119 %	0,104 %
50 bis unter 60 Jahre	0,115 %	0,154 %	0,134 %
60 bis unter 70 Jahre	0,106 %	0,176 %	0,139 %
70 Jahre und älter	0,078 %	0,184 %	0,124 %
Quelle: (48)			

Wie in Tabelle 3-4 dargestellt ist die Prävalenz der nr-axSpA bei Männern etwas höher als bei Frauen. Bei Betrachtung der Altersgruppen wird deutlich, dass ab der 3. Lebensdekade die Prävalenz pro Dekade deutlich ansteigt und ein Plateau etwa in der 6. Lebensdekade erreicht.

Aufgrund der Methodik spiegelt diese Alters- und Geschlechterverteilung diejenige in der gemischten axSpA-Population wieder. Bei einer klinisch selektierten nr-axSpA Population wäre mit einer gleichen Geschlechterverteilung zu rechnen (54).

Angaben zur Inzidenz

Selektion der Population der GKV-Routinedatenanalyse für die Inzidenz

Patienten gelten für die GKV-Routinedatenanalyse im jeweiligen Jahr als inzidente axSpA-Patienten, wenn sie die Kriterien für prävalente Patienten im jeweiligen Kalenderjahr erfüllen und in den vier Quartalen vor der ersten Diagnose im jeweiligen Kalenderjahr weder stationäre Haupt- oder Neben-Entlassdiagnosen noch gesicherte ambulante Diagnosen mit Code M45.- nach ICD-10-GM trugen.

Ergebnisse zur Inzidenz

Im Jahr 2017 wurden in der InGef-Datenbank 1.026 Patienten mit axSpA-Inzidenz aufgegriffen. Das entspricht einem Anteil von 0,03 %. Hochgerechnet für die GKV entspricht das 21.271 Patienten und für die deutsche Gesamtbevölkerung 24.372 Patienten mit axSpA-Inzidenz. In der Literatur wurden keine Angaben zur Inzidenz der axSpA oder nr-axSpA in der Gesamtbevölkerung identifiziert.

Tabelle 3-5: Inzidenz der axSpA im Jahr 2017 in der GKV-Routinedatenanalyse

Population	Zeitbezug	Anzahl / Prozentzahl	Quelle
Inzidenz der axSpA in der InGef-Datenbank	2017	1.026 / 0,03%	(47, 48)
Inzidenz der axSpA in der GKV	2017	21.271 / 0,03 %	(47, 48)
Inzidenz der axSpA in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	24.372 / 0,03 %	(47, 48)

Um den Anteil der Inzidenz der nr-axSpA an der Inzidenz von axSpA in der Gesamtbevölkerung abzuschätzen, sind Daten von Studien bei neu diagnostizierten Patienten geeignet. Hierzu wird die Bandbreite der Ergebnisse aus einer Übersichtsarbeit von 23 % (untere Grenze) bis 80 % (obere Grenze) Patienten mit nr-axSpA an allen neu diagnostizierten Patienten mit axSpA zugrunde gelegt (54). Die Hauptangaben in Tabelle 3-6 erfolgen auf Grundlage des Mittelwerts der Grenzen, d.h. 51,5 %. Die Unsicherheit ist durch die Angabe der Grenzen dargestellt.

Die Inzidenz der nr-axSpA in der InGef-Datenbank berechnet sich dabei wie folgt:

$$\left[\begin{array}{c} \text{Patienten mit axSpA-} \\ \text{Inzidenz in 2017 in der InGef-Datenbank} \end{array} \right] * \left[\begin{array}{c} \text{Mittlerer Anteil nr-axSpA} \\ \text{in Neudiagnosen aus Übersichtsarbeit} \end{array} \right] = 1.026 * 51,5 \% = 528.$$

Die Berechnung der unteren und oberen Grenze erfolgte analog.

Die Prozentzahl der entsprechenden Inzidenz berechnet sich dabei wie folgt:

$$\frac{\left[\begin{array}{c} \text{Inzidenz der nr-axSpA} \\ \text{in 2017 in der InGef-Datenbank} \end{array} \right]}{\left[\begin{array}{c} \text{Versicherte in der} \\ \text{InGef-Datenbank} \end{array} \right]} * 100 \% = \frac{528}{3.485.358} * 100 \% = 0,015 \%$$

Analog erfolgte die Berechnung der Inzidenz der nr-axSpA in der GKV und in der deutschen Gesamtbevölkerung (Tabelle 3-6 und (48)).

Tabelle 3-6: Kalkulierte Inzidenz der nr-axSpA in 2017 (anhand der InGef-Datenbank und (54)).

Population	Zeitbezug	Anzahl / Prozentzahl (untere und obere Grenze)	Quelle
Inzidenz der nr-axSpA in der InGef-Datenbank*	2017	528 (236 bis 821) / 0,015 % (0,007 % bis 0,024 %)	(48)
Inzidenz der nr-axSpA in der GKV	2017	10.955 (4.892 bis 17.017) / 0,015 % (0,007 % bis 0,024 %)	(48)
Inzidenz der nr-axSpA in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	12.552 (5.606 bis 19.498) / 0,015 % (0,007 % bis 0,024 %)	(48)
*Die hier angegebenen Werte stammen nicht direkt aus der InGef-Datenbank, sondern wurden anhand der Daten aus der InGef-Datenbank und von Übersichtsarbeiten berechnet.			

Es konnten keine Studien zur Inzidenz der axSpA oder nr-axSpA in Europa identifiziert werden. Zur Einordnung der Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse wurden daher 3 Publikationen herangezogen, welche die Inzidenz der AS nach modifizierten New-York-Kriterien berichtet haben (Tabelle 3-7). Angaben in der Literatur liegen mit 0,006 % - 0,007 % in einer vergleichbaren Größenordnung wie der kalkulierte Wert für die Inzidenz der AS (0,014 %), den man mit Hilfe der Angaben der GKV-Routinedatenanalyse errechnen kann und der somit die externe Validität der GKV-Routinedatenanalyse bestätigt. Der kalkulierte Wert der GKV-Routinedatenanalyse stellt vermutlich eine Überschätzung dar, da zum Ausschluss einer früheren Diagnose nur 1 Jahr zurückgeblückt werden konnte. Patienten, die zwar bereits früher eine Diagnose erhalten haben, aber im Vorjahr nicht zur Behandlung beim Arzt waren, wurden also fälschlicherweise als inzidente Patienten aufgegriffen.

Tabelle 3-7: Inzidenz der AS

Publikation	Land	Jährliche Inzidenz der AS
Bakland et al. 2005 (56)	Norwegen	0,007 %*
Hanova et al. 2010 (57)	Tschechische Republik	0,006 %*
Muñoz-Fernández et al. 2010 (58)	Spanien	0,007 %*

*Quelle für die kalkulierten Werte: (48), dort sind die hinterlegten Quellangaben mit Verweisen und die Kalkulationen als Formeln hinterlegt.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Inzidenz

Tabelle 3-8: Kalkulierte Inzidenz der nr-axSpA im Jahr 2017 nach alters- und geschlechtsspezifischen Gruppen

Altersgruppen	Frauen	Männer	Gesamt
Gesamt	0,014 %	0,016 %	0,015 %
0 bis unter 10 Jahre	0,000 %	0,000 %	0,000 %
10 bis unter 20 Jahre	0,004 %	0,005 %	0,004 %
20 bis unter 30 Jahre	0,016 %	0,013 %	0,015 %
30 bis unter 40 Jahre	0,017 %	0,016 %	0,016 %
40 bis unter 50 Jahre	0,017 %	0,019 %	0,018 %
50 bis unter 60 Jahre	0,026 %	0,019 %	0,022 %
60 bis unter 70 Jahre	0,017 %	0,022 %	0,019 %
70 Jahre und älter	0,010 %	0,023 %	0,016 %

Quelle: (48). Berechnung anhand des Mittelwerts ohne Darstellung der unteren und oberen Grenze.

Analog zur Prävalenz ist auch die Inzidenz der nr-axSpA bei Männern höher als bei Frauen, wobei der Unterschied weniger ausgeprägt ist.

Im Vergleich zur Prävalenz, die mit zunehmendem Lebensalter bis zur 6. Lebensdekade stetig deutlich zunimmt, bleibt die Inzidenz ab dem 20. Lebensjahr etwa konstant. Die für die Alters- und Geschlechterverteilung der Prävalenz diskutierten Limitationen gelten analog für die Inzidenz. Der Effekt auf die Geschlechterverteilung fällt bei der Inzidenz aufgrund des höheren

nr-axSpA-Anteils kleiner aus. Dies spiegelt sich in der nahezu gleichen Geschlechterverteilung der Inzidenz wider (10).

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 nr-axSpA in der Population der gesetzlich Krankenversicherten zu erwarten sind, wurden die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse analog zum Jahr 2017 auch für das Jahr 2015 erhoben (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Prävalenz und Inzidenz der nr-axSpA in 2015 und 2017

Population	Anzahl / Prozentzahl in 2015	Anzahl / Prozentzahl in 2017	Quelle
Prävalenz der nr-axSpA in der GKV	58.326 / 0,082 %*	63.649 / 0,088 %*	(48)
Prävalenz der nr-axSpA in Deutschland	67.757 / 0,082 %*	72.929 / 0,088 %*	(48)
Inzidenz der nr-axSpA in der GKV	13.138 / 0,019 %*	10.955 / 0,015 %*	(48)
Inzidenz der nr-axSpA in Deutschland	15.262 / 0,019 %*	12.552 / 0,015 %*	(48)
*Die Kalkulation der Anteile erfolgte mit Bezug auf die Größe der GKV-Population / deutschen Gesamtbevölkerung in dem jeweiligen Jahr, siehe (48).			

Im Jahr 2017 lag gegenüber 2015 eine geringfügige Steigerung der kalkulierten Prävalenz um 0,006 % und eine geringfügige Reduktion der kalkulierten Inzidenz um 0,003 % vor. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um einen einmaligen Effekt, dem die Einführung von nr-axSpA als explizitem Teil des ICD-10 Codes M45 im Jahre 2014 zugrunde liegen könnte. Zuvor anders kodierte Patienten könnten in den ersten Jahren nach der Umstellung vermehrt mittels M45 kodiert worden sein, was die leichte Zunahme der Prävalenz erklären würde. Dieser Zuwachs scheint aber weitgehend abgeschlossen zu sein, was sich in der leicht reduzierten Inzidenz widerspiegelt. Es wird davon ausgegangen, dass in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen der Prävalenz und Inzidenz zu erwarten sind. 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 3-10).

Tabelle 3-10: Fünf-Jahres-Prognose für die Prävalenz und Inzidenz von nr-axSpA in Deutschland

Jahr	Bevölkerungszahl	Prävalenz	Inzidenz
2020	83.365.000	71.200 (0,085 %)	14.061 (0,017 %)
2021	83.495.000	71.311 (0,085 %)	14.083 (0,017 %)
2022	83.591.000	71.393 (0,085 %)	14.099 (0,017 %)
2023	83.654.000	71.447 (0,085 %)	14.109 (0,017 %)
2024	83.682.000	71.471 (0,085 %)	14.114 (0,017 %)
2025	83.674.000	71.464 (0,085 %)	14.113 (0,017 %)

Quelle: (47); (48); (59)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Secukinumab	10.933 (4.867 – 16.998)	9.542 (4.248 – 14.835)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 nr-axSpA lautet:

Cosentyx ist indiziert zur Behandlung der aktiven nr-axSpA mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf NSAR angesprochen haben.

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

- A) Erwachsene Patienten mit einer aktiven Erkrankung
- B) Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf NSAR
- C) Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung (erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT)

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 axSpA in der GKV aus der Prävalenz der axSpA in der GKV abzuleiten.

Um die Zahl der erwachsenen Patienten mit aktiver axSpA in der GKV zu bestimmen, wurde eine Analyse der Altersgruppe der Patienten ab 20 Jahren aus der GKV-Routinedatenanalyse für die axSpA 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 axSpA in der Gruppe der Patienten ab 10 und bis unter 20 Jahren vernachlässigbar klein ist (0,005 %; Tabelle 3-4). Zur Bestimmung der Anzahl und des Anteils von Patienten mit nr-axSpA an allen erwachsenen Patienten mit aktiver axSpA wurden die Angaben des RABBIT-SpA-Registers herangezogen (Abschnitt 3.2.3). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-12 dargestellt.

Die Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA in der InGef-Datenbank berechnet sich dabei wie folgt:

$$\left[\begin{array}{l} \text{Erwachsene Patienten mit axSpA-} \\ \text{Prävalenz in 2017 in der InGef-Datenbank} \end{array} \right] * \left[\begin{array}{l} \text{Anteil nr-axSpA} \\ \text{in RABBIT-SpA} \end{array} \right] = 10.831 * 28,2 \% = 3.056.$$

Die Prozentzahl der entsprechenden Prävalenz berechnet sich dabei wie folgt:

$$\frac{\left[\begin{array}{l} \text{Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA} \\ \text{in 2017 in der InGef-Datenbank} \end{array} \right]}{\left[\begin{array}{l} \text{Versicherte in der} \\ \text{InGef-Datenbank} \end{array} \right]} * 100 \% = \frac{3.056}{3.485.358} * 100 \% = 0,088 \%$$

Analog erfolgt die Berechnung der Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA in der GKV und in der deutschen Gesamtbevölkerung (Tabelle 3-12 und (48)).

Tabelle 3-12: Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA

Population	Zeitbezug	Anzahl / Prozentzahl	Quelle
Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA in der InGef-Datenbank*	2017	3.056 / 0,088 %	(48)
Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA in der GKV	2017	63.351 / 0,088 %	(48)
Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	72.587 / 0,088 %	(48)
* Die hier angegebenen Werte stammen nicht direkt aus der InGef-Datenbank, sondern wurden anhand der Daten aus der InGef-Datenbank und von Übersichtsarbeiten berechnet.			

Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf NSAR

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

Zum einen wurde die Zahl der erwachsenen axSpA-Patienten, die mit hochdosierten NSAR behandelt wurden, bestimmt (4.666 Patienten, (47, 48)). Die Verordnung musste im selben Quartal wie eine M45-Diagnose erfolgt sein. Es wurden lediglich Verordnungen mit Packungsgrößen aufgegriffen, die mindestens eine Einnahme über 14 Tage erlaubten. Diese Kriterien stellten sicher, dass es sich um Patienten handelte, die bereits die höchste Eskalationsstufe der Behandlung mit NSAR erreicht hatten. Es ist zu erwarten, dass viele dieser Patienten bereits zuvor mit dem gleichen oder anderen NSAR in niedrigeren Dosierungen behandelt wurden. Um die Zahl der Patienten zu bestimmen, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, stellt diese Analyse vermutlich eine Überschätzung dar, da nicht alle mit hochdosierten NSAR behandelten Patienten auch unzureichend ansprechen. Daher wurde dieser Wert als obere Grenze herangezogen.

Zum anderen wurde die Zahl der erwachsenen axSpA-Patienten, die mit biologischen DMARDs behandelt wurden, bestimmt (1.336 Patienten, (47, 48)). Die Verordnung musste im selben Quartal wie eine M45-Diagnose erfolgt sein. Da eine Unterscheidung zwischen AS und nr-axSpA in der GKV-Routinedatenanalyse nicht vorgenommen werden konnte, wurden hierfür alle biologischen DMARDs berücksichtigt, die für AS und/oder nr-axSpA zugelassen sind. Biologische DMARDs sind zur Behandlung der AS und/oder nr-axSpA ausschließlich nach Versagen konventioneller Therapien wie NSAR zugelassen und empfohlen (5, 29, 36, 37, 39, 60). Da es aber Patienten gibt, die zwar unzureichend auf NSAR ansprechen, aber noch kein biologisches DMARD erhalten oder die Behandlung mit einem biologischen DMARD bereits

abgebrochen haben, ist diese Herangehensweise vermutlich mit einer Unterschätzung verbunden. Daher wurde diese Berechnung als untere Grenze herangezogen.

Als mittlerer Schätzwert für die Anzahl der erwachsenen Patienten mit aktiver axSpA, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, wurde der Mittelwert der oberen und unteren Grenze errechnet $((4.666 + 1.336) / 2 = 3.001)$. Zur Bestimmung der Anzahl und des Anteils der Patienten mit nr-axSpA an allen erwachsenen Patienten mit aktiver axSpA, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, wurden die Angaben des RABBIT-SpA-Registers herangezogen (Abschnitt 3.2.3). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-13 dargestellt. Der Mittelwert der Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, in der InGef-Datenbank berechnet sich dabei wie folgt:

$$\left[\begin{array}{l} \text{Prävalenz erwachsene Patienten mit aktiver axSpA,} \\ \text{die unzureichend auf NSAR angesprochen haben,} \\ \text{in 2017 in der InGef-Datenbank} \end{array} \right] * \left[\begin{array}{l} \text{Anteil nr-axSpA} \\ \text{in RABBIT-SpA} \end{array} \right] = 3.001 * 28,2 \% = 847.$$

Die Prozentzahl der entsprechenden Prävalenz ergibt sich dabei wie folgt:

$$\frac{\left[\begin{array}{l} \text{Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA,} \\ \text{die unzureichend auf NSAR angesprochen haben,} \\ \text{in 2017 in der InGef-Datenbank} \end{array} \right]}{\left[\begin{array}{l} \text{Versicherte in der} \\ \text{InGef-Datenbank} \end{array} \right]} * 100 \% = \frac{847}{3.485.358} * 100 \% = 0,024 \%$$

Analog erfolgte die Berechnung der Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, in der GKV und in der deutschen Gesamtbevölkerung sowie die Berechnung der oberen und unteren Grenzen (Tabelle 3-13 und (48)).

Tabelle 3-13: Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben

Population	Zeitbezug	Anzahl/Anteil (untere und obere Grenze)	Quelle
Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, in der InGef-Datenbank	2017	847 (377 – 1.316) / 0,024 % (0,011 % – 0,038 %)	(48)
Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, in der GKV	2017	17.553 (7.814 – 27.292) / 0,024 % (0,011 % – 0,038 %)	(48)
Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	20.112 (8.954 – 31.270) / 0,024 % (0,011 % – 0,038 %)	(48)

Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung (erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT)

Objektive Anzeichen einer Entzündung

Um zu ermitteln, wie viele der Patienten mit aktiver nr-axSpA, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, objektive Anzeichen einer Entzündung (erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT) aufweisen, wurden Ergebnisse aus der Phase III-Studie PREVENT herangezogen (45). In die PREVENT-Studie wurden im Verlauf des Screenings 466 Patienten mangels objektiver Anzeichen der Entzündung nicht in die Studie eingeschlossen. 555 Patienten wurden in die PREVENT-Studie eingeschlossen, weil sie objektive Anzeichen der Entzündung aufwiesen. Daraus errechnet sich ein Anteil der Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung von 54,36 % (48). Dieser Faktor wurde mit der Größe der ermittelten Population erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben (Tabelle 3-13), multipliziert, um die Größe der Zielpopulation zu errechnen (siehe Tabelle 3-14).

Der Mittelwert der Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, in der InGef-Datenbank berechnet sich dabei wie folgt:

$$\left[\begin{array}{l} \text{Prävalenz erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA,} \\ \text{die unzureichend auf NSAR angesprochen haben,} \\ \text{in 2017 in der InGef-Datenbank} \end{array} \right] * \left[\begin{array}{l} \text{Anteil Patienten mit objektiven} \\ \text{Anzeichen einer Entzündung} \\ \text{in der PREVENT-Studie} \end{array} \right] =$$

$$847 * 54,36 \% = 460.$$

Die Prozentzahl der entsprechenden Prävalenz ergibt sich dabei wie folgt:

$$\frac{\left[\begin{array}{l} \text{Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA} \\ \text{mit objektiven Anzeichen einer Entzündung,} \\ \text{die unzureichend auf NSAR angesprochen haben,} \\ \text{in 2017 in der InGef-Datenbank} \end{array} \right]}{\left[\begin{array}{l} \text{Versicherte in der} \\ \text{InGef-Datenbank} \end{array} \right]} * 100 \% = \frac{460}{3.485.358} * 100 \% = 0,013 \%$$

Analog erfolgte die Berechnung der Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, in der GKV und in der deutschen Gesamtbevölkerung sowie die Berechnung der oberen und unteren Grenzen (Tabelle 3-14 und (48)).

Tabelle 3-14: Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA und objektiven Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben

Population	Zeitbezug	Anzahl / Prozentzahl (untere und obere Grenze)	Quelle
Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, in der InGef-Datenbank	2017	460 (205 – 716) / 0,013 % (0,006 % – 0,021 %)	(48)
Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, in der GKV	2017	9.542 (4.248 – 14.835) / 0,013 % (0,006 % – 0,021 %)	(48)
Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben, in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	10.933 (4.867 – 16.998) / 0,013 % (0,006 % – 0,021 %)	(48)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Secukinumab	Zielpopulation	Kein Zusatznutzen belegt	9.542 (4.248 – 14.835)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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.

Die Information der Abschnitte 3.2.3 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 „Guter Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS)“ sowie STROSA2 durchgeführt. Dies wurde detailliert und verbindlich im Analyseplan im Vorfeld der Untersuchung festgelegt (46). 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 bis 3.2.5 systematisch berichtet und deren Limitation diskutiert. Des Weiteren wurden generelle Erwägungen zu Limitation, Repräsentativität und Generalisierbarkeit im Analyseplan dargelegt (46).

Zur Prüfung der externen Validität der Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse zu Prävalenz und Inzidenz der nr-axSpA in Deutschland wurde in den Datenbanken Medline und Embase, sowie in internen Quellen nach Literatur gesucht. Die verwendeten Suchbegriffe waren: axspa, ax-spa, spondyloarthr\$, nraxspa, nr-axspa, axial und spondyl\$ in Kombination mit incidence,

praevalence, prevalence, epidemiology. Manuskripte mit Bezug zu Deutschland oder anderen europäischen Ländern, die ab dem Jahr 2000 publiziert wurden, wurden selektiert.

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. Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? 2013.
2. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-91.
3. Ghosh N, Ruderman EM. Nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical and therapeutic relevance. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):286.
4. Baraliakos X, Kiltz U, Peters S, Appel H, Dybowski F, Igelmann M, et al. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(1):95-102.
5. Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot J-F, Dreimann M, Hammel L, et al. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen, Langfassung zur S3- Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, AWMF-Leitlinien Register Nummer: 060/003, Entwicklungsstufe: S3, Version: 2019. 2019.
6. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *The Lancet.* 2007;369(9570):1379-90.
7. Strand V, Singh JA. Evaluation and Management of the Patient With Suspected Inflammatory Spine Disease. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(4):555-64.
8. Bedaiwi M, Sari I, Thavaneswaran A, Ayearst R, Haroon N, Inman RD. Fatigue in Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Analysis from a Longitudinal Observation Cohort. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2354-60.
9. Wadeley A, Clarke E, Leverment S, Sengupta R. Sleep in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: associations with disease activity, gender and mood. *Clin Rheumatol.* 2018;37(4):1045-52.
10. Poddubnyy D, Sieper J. Mechanism of New Bone Formation in Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(9):55.
11. Deodhar A. Rheumatologists make progress defining spectrum of axial spondyloarthritis. 2014.
12. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology.* 2016;68(6):1415-21.

13. Dougados M, Demattei C, van den Berg R, Vo Hoang V, Thevenin F, Reijnierse M, et al. Rate and Predisposing Factors for Sacroiliac Joint Radiographic Progression After a Two-Year Follow-up Period in Recent-Onset Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(8):1904-13.
14. Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. *RMD Open.* 2017;3(1):e000284.
15. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1167-78.
16. de Koning A, Schoones JW, van der Heijde D, van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: Consensus and controversies. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(5):e12913.
17. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(9):1415-22.
18. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-27.
19. König C, Borchert K, Meise D, Braun S, Meier F, Tian H, et al. Estimating the Prevalence, and Describing the Medical History and Treatment Patterns of Patients with Non-radiographic Axial Spondyloarthritis in Germany – An Approach using a Claims Database. 2018.
20. Zhao SS, Ermann J, Xu C, Lyu H, Tedeschi SK, Liao KP, et al. Comparison of comorbidities and treatment between ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in the United States. *Rheumatology (Oxford).* 2019.
21. van der Linden S, Vakenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. 1984.
22. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(7):891-7.
23. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
24. Dubash S, McGonagle D, Marzo-Ortega H. New advances in the understanding and treatment of axial spondyloarthritis: from chance to choice. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(3):77-87.

25. Sieper J, Rudwaleit M. Die ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) - diagnostisches Vorgehen und Therapie-Optionen bei einer häufig übersehenen Ursache von Rückenschmerz. ZFA - Zeitschrift für Allgemeinmedizin. 2005;81(2):65-70.
26. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
27. Lockwood MM, Gensler LS. Nonradiographic axial spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(6):816-29.
28. Deodhar A, Gensler LS, Kay J, Maksymowych WP, Haroon N, Landewé R, et al. A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2019.
29. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020). 2020.
30. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(6):525-33.
31. Boonen A, Brinkhuizen T, Landewe R, van der Heijde D, Severens JL. Impact of ankylosing spondylitis on sick leave, presenteeism and unpaid productivity, and estimation of the societal cost. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1123-8.
32. Mease PJ, Heijde DV, Karki C, Palmer JB, Liu M, Pandurengan R, et al. Characterization of Patients With Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in the US-Based Corrona Registry. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(11):1661-70.
33. Wallman JK, Joud A, Olofsson T, Jacobsson LTH, Bliddal H, Kristensen LE. Work disability in non-radiographic axial spondyloarthritis patients before and after start of anti-TNF therapy: a population-based regional cohort study from southern Sweden. Rheumatology (Oxford). 2017;56(5):716-24.
34. Ramonda R, Marchesoni A, Carletto A, Bianchi G, Cutolo M, Ferraccioli G, et al. Patient-reported impact of spondyloarthritis on work disability and working life: the ATLANTIS survey. Arthritis Res Ther. 2016;18:78.
35. Packham J. Optimizing outcomes for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis patients: a holistic approach to care. Rheumatology (Oxford). 2018;57(suppl_6):vi29-vi34.
36. UCB Pharma S.A. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Cimzia® 200mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02/2020). 2020.
37. Sandoz GmbH. Fachinformation Hyrimoz® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Hyrimoz® 40 mg Injektionslösung im Fertigpen, Stand: März 2019. 2019.

38. Janssen Biologics B.V. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Simponi® 50mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand: 04/2020). 2020.
39. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand: 11/2019). 2019.
40. Deodhar AA, Dougados M, Baeten DL, Cheng-Chung Wei J, Geusens P, Readie A, et al. Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2901-10.
41. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1241-8.
42. Baraliakos X, Borah B, Braun J, Baeten D, Laurent D, Sieper J, et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):408-12.
43. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1070-7.
44. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilova E, van de Sande M, Hall S, Wiksten A, et al. Secukinumab 150 mg Significantly Improved Signs and Symptoms of Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: Results from a Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. 2019.
45. Novartis Pharma GmbH. Studienbericht CAIN457H2315 - PREVENT. 2019.
46. Elsevier Health Analytics, Novartis Pharma GmbH. Analyseprotokoll, Retrospektive Analyse und Hochrechnung von Abrechnungsdaten der GKV zur Epidemiologie der nichtradiographischen axialen Spondyloarthritis. 2019.
47. Elsevier Health Analytics, Novartis Pharma GmbH. Ergebnisse der retrospektiven Analyse und Hochrechnung von Abrechnungsdaten der GKV zur Epidemiologie der nichtradiographischen axialen Spondyloarthritis. 2019.
48. Novartis Pharma GmbH. Kalkulation der Prävalenz, Inzidenz und Versorgungsanteile. 2020.
49. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(1):106-9.
50. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. [Abgerufen am 24.06.2019]. Abrufbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-m45-m49.htm#M45>. 2019.

51. Rao S, Cifaldi MA, Joshi AD, Shillington A, McGuire M, Wittig B, et al. Prevalence estimates of axial spondyloarthritis among patients in German rheumatology practices. 2014.
52. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiochia G, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013;74(4):689-93.
53. Hamilton L, Macgregor A, Toms A, Warmington V, Pinch E, Gaffney K. The prevalence of axial spondyloarthritis in the UK: a cross-sectional cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:392.
54. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):543-51.
55. Regierer AC, Weiss A, Baraliakos X, Zink A, Listing J, Strangfeld A. [RABBIT-SpA: a new disease register for axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis]. *Z Rheumatol.* 2019.
56. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum.* 2005;53(6):850-5.
57. 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.
58. Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibáñez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MÁ, et al. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. 2010.
59. 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>.
60. Janssen Biologics B.V. Fachinformation REMICADE® 100 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2019. 2019.

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 3-24 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 3-11 bis Tabelle 3-24 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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 (Cosentyx [®])	Zielpopulation	Kontinuierlich: monatlich 150 mg s. c.	12 ^c	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation	Kontinuierlich: zweimal wöchentlich 25 mg s. c. oder einmal wöchentlich 50 mg s. c.	104,29 ^d (à 25 mg) oder 52,14 ^d (à 50 mg)	1
Adalimumab (z. B. Idacio [®] oder Hulio [®])	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle zwei Wochen 40 mg s. c.	26,07 ^d	1
Golimumab (Simponi [®])	Zielpopulation (Patienten ≤ 100 kg)	Kontinuierlich: monatlich 50 mg s. c.	12 ^c (à 50 mg)	1
	Zielpopulation (Patienten > 100 kg)	Kontinuierlich: monatlich 50 mg s. c. oder bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg monatlich 100 mg s. c. ^e	12 ^c (à 50 mg) oder 12 ^c (à 100 mg)	1
Certolizumab Pegol (Cimzia [®])	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle zwei Wochen 200 mg s. c. oder alle vier Wochen 400 mg s. c.	26,07 ^d (à 200 mg) oder 13,04 ^d (à 400 mg)	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p>a: Es werden nur die Behandlungsmodi während der Erhaltungstherapie dargestellt. Initialdosen, die einmalig bei einer Therapie mit Secukinumab und Certolizumab Pegol 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 werden in diesem Abschnitt die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>c: Bei einer monatlichen Gabe ergeben sich für zwölf Monate im Jahr zwölf Behandlungen pro Jahr.</p> <p>d: Für ein Jahr mit 365 Tagen ergeben sich 52,14 Wochen pro Jahr (365 Tage / 7 Tage = 52,14 Wochen).</p> <p>e: 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>Quelle: (1-12)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 (13-16). Da es sich auch bei der nr-axSpA 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. 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 werden in diesem Abschnitt die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Die exakten Berechnungen können in der Exceltabelle zur Kostenberechnung von nr-axSpA nachvollzogen werden (17).

Secukinumab (Cosentyx®)

Cosentyx® ist angezeigt für die Behandlung der aktiven nr-axSpA mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, bei Erwachsenen, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben (3, 4).

Gemäß der Fachinformation von Cosentyx® wird eine monatliche subkutane Erhaltungsdosis von 150 mg empfohlen. In der Erhaltungstherapie wird daher von zwölf Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen.

Etanercept (z. B. Enbrel®)

Enbrel® ist indiziert zur Behandlung Erwachsener mit schwerer nr-axSpA, mit objektiven, durch erhöhtes CRP und/oder MRT nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit NSAR angesprochen haben (5-7).

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.

Adalimumab (z. B. Idacio® oder Hulio®)

Idacio® oder Hulio® ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt (8, 9).

Gemäß der Fachinformation von 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.

Golimumab (Simponi®)

Simponi® ist indiziert zur Behandlung Erwachsener mit schwerer, aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven, durch erhöhtes CRP und/oder MRT nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit NSAR angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber solchen Substanzen besteht (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 4 % (Spanne 2 % - 7 %) aller mit Golimumab behandelten nr-axSpA-Patienten eine Dosis von 100 mg einnehmen (18).

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

Certolizumab Pegol (Cimzia®)

Cimzia® ist indiziert zur Behandlung Erwachsener mit schwerer, aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung, festgestellt durch erhöhtes CRP und/oder mittels MRT, die ungenügend auf NSAR angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSAR besitzen (10-12).

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 von 365 Tage / 14 Tage = 26,07 Behandlungen mit 200 mg bzw. 365 Tage / 28 Tage = 13,04 Behandlungen mit 400 mg pro Patient und Jahr ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: 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 (Cosentyx®)	Zielpopulation	Kontinuierlich: monatlich 150 mg s. c	12 ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Etanercept (z. B. Enbrel®)	Zielpopulation	Kontinuierlich: zweimal wöchentlich 25 mg s. c. oder einmal wöchentlich 50 mg s. c.	104,29 ^d (à 25 mg) oder 52,14 ^d (à 50 mg)
Adalimumab (z. B. Idacio® oder Hulio®)	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle zwei Wochen 40 mg s. c.	26,07 ^d
Golimumab (Simponi®)	Zielpopulation (Patienten ≤ 100 kg)	Kontinuierlich: monatlich 50 mg s. c.	12 ^c (à 50 mg)
	Zielpopulation (Patienten > 100 kg)	Kontinuierlich: monatlich 50 mg s. c. oder bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg monatlich 100 mg s. c. ^e	12 ^c (à 50 mg) oder 12 ^c (à 100 mg)

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 (Cimzia [®])	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle zwei Wochen 200 mg s. c. oder alle vier Wochen 400 mg s. c.	26,07 ^d (à 200 mg) oder 13,04 ^d (à 400 mg)
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
<p>a: Es werden nur die Behandlungsmodi während der Erhaltungstherapie dargestellt. Initialdosen, die einmalig bei einer Therapie mit Secukinumab und Certolizumab Pegol 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: Bei einer monatlichen Gabe ergeben sich für zwölf Monate im Jahr zwölf Behandlungen pro Jahr.</p> <p>d: Für ein Jahr mit 365 Tagen ergeben sich 52,14 Wochen pro Jahr (365 Tage / 7 Tage = 52,14 Wochen).</p> <p>e: 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>Quelle: (1-12)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: 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 (Cosentyx [®])	Zielpopulation	12	150 mg	1.800 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation	104,29 oder 52,14	25 mg oder 50 mg	2.607,14 mg
Adalimumab (z. B. Idacio [®] oder Hulo [®])	Zielpopulation	26,07	40 mg	1.042,86 mg
Golimumab ^b (Simponi [®])	Zielpopulation (Patienten ≤ 100 kg)	12	50 mg	600 mg
	Zielpopulation (Patienten > 100 kg)	12	50 mg oder 100 mg	600 mg oder 1.200 mg
Certolizumab Pegol (Cimzia [®])	Zielpopulation	26,07 oder 13,04	200 mg oder 400 mg	5.214,29 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: 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>Quelle: (1-12)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 3-18 genannten Arzneimittel wurde mittels Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels ermittelt (1-6, 8-12). Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr (Jahresverbrauch) wurde die Anzahl an Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge multipliziert. Die exakten Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (17).

Im Folgenden wird die Berechnung exemplarisch für das zu bewertende Arzneimittel aufgeführt:

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: 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		
Cosentyx® 3 x 2 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung à 150 mg	5.043,07	5.041,30 [1,77 ^a]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Etanercept^b		
z. B. Enbrel® 24 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung/Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 25 mg	4.182,28 ^c	4.180,51 [1,77 ^a]
z. B. Enbrel® 12 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung à 50 mg	4.124,74 ^c	4.122,97 [1,77 ^a]
Adalimumab^d		
z. B. Idacio® oder Hulio® 6 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung à 40 mg/0,8 ml	2.733,97	2.575,30 [1,77 ^a ; 156,90 ^e]

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
Golimumab		
Simponi® 3 Fertigspritzen/Vorgefüllter Injektor mit Injektionslösung à 50 mg	5.419,57	5.103,56 [1,77 ^a ; 314,24 ^e]
Simponi® 3 Fertigspritzen/Vorgefüllter Injektor mit Injektionslösung à 100 mg	6.331,37	5.961,94 [1,77 ^a ; 367,66 ^e]
Certolizumab Pegol		
Cimzia® 3 x2 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung/Injektionslösung in einer Patrone für Dosiergerät à 200 mg	4.706,13	4.431,92 [1,77 ^a ; 272,44 ^e]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €pro Packung). b: Für Etanercept werden beispielhaft Produkte angegeben. Da für diese Therapie jeweils die Festbeträge angegeben sind, besteht kein Unterschied zu anderen Produkten. c: Festbetrag. d: Für Adalimumab sind die Kosten pro Packung von Idacio® und Hulio® gleich wirtschaftlich. e: Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs 1 SGB V. Quelle: (19)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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 (19).

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) (19).

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 (19).

In Tabelle 3-19 wird jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien dargestellt. Eine Auflistung aller in Deutschland verfügbarer Packungen und Berechnungen zur Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße befinden sich in der Exceltabelle zur Kostenberechnung (17).

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 3-20 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 3-20: 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	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx®)	Nicht zutreffend. Bei einer Behandlung mit Secukinumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an.			
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Etanercept (z. B. Enbrel®)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen	1 x pro Quartal	4
	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1 x pro Jahr	1
Adalimumab (z. B. Idacio® oder Hulio®)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	monatlich	12
	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1 x pro Jahr	1
Golimumab ^b (Simponi®)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	monatlich	12
	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1 x pro Jahr	1
Certolizumab Pegol (Cimzia®)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	monatlich	12
	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1 x pro Jahr	1
<p>a: Behandlungen vor Therapiebeginn oder die einmalig während der Induktionstherapie anfallen, werden nicht berücksichtigt, da es sich bei der nr-axSpA 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: Für Patienten in der Zielpopulation mit einem Körpergewicht von ≤ 100 kg bzw. > 100 kg fallen dieselben zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an</p> <p>Quelle: (1-12)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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 (1-6, 8-12). Behandlungen vor Therapiebeginn oder die einmalig während der Induktionstherapie anfallen, werden nicht berücksichtigt, da es sich bei der nr-axSpA 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 zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (3, 4).

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 (5-7).

Adalimumab (z. B. Idacio® oder Hulio®)

Gemäß der Fachinformation von 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 Psoriasispatienten, 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 (8, 9).

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).

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 (10-12).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: 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)	0,40
GOT (EBM-GOP: 32069)	0,25
GPT (EBM-GOP: 32070)	0,25
Gamma-GT (EBM-GOP: 32071)	0,25
	Summe: 1,15
Einschließlich Tuberkulosestest: Tuberkulintestung (EBM-GOP: 02200) ^a	0,99
	Summe: 2,14
Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen:	
Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM-GOP: 01745)	27,80
a: Bei Adalimumab (Idacio® oder Hulio®) Golimumab (Simponi®) und Certolizumab Pegol (Cimzia®) soll laut Fachinformation zusätzlich auf Tuberkulose getestet werden (1, 2, 8-12).	
Quelle: (1-12, 20)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 (1-12). 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 (20).

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (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 3-22: 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 (Cosentyx [®])	Nicht zutreffend. Bei einer Behandlung mit Secukinumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen	4,60 (1,15 €x 4 Behandlungen)
		Hautkrebsuntersuchung	27,80 (27,80 €x 1 Behandlung)
Summe Etanercept (z. B. Enbrel[®])			32,40
Adalimumab (z. B. Idacio [®] oder Huloio [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	25,68 (2,14 €x 12 Behandlungen)
		Hautkrebsuntersuchung	27,80 (27,80 €x 1 Behandlung)
Summe Adalimumab (Idacio[®] oder Huloio[®])			53,48
Golimumab ^c (Simponi [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	25,68 (2,14 €x 12 Behandlungen)
		Hautkrebsuntersuchung	27,80 (27,80 €x 1 Behandlung)
Summe Golimumab (Simponi[®])			53,48
Certolizumab Pegol (Cimzia [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	25,68 (2,14 €x 12 Behandlungen)
		Hautkrebsuntersuchung	27,80 (27,80 €x 1 Behandlung)
Summe Certolizumab Pegol (Cimzia[®])			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
<p>a: Behandlungen vor Therapiebeginn oder die einmalig während der Induktionstherapie anfallen, werden nicht berücksichtigt, da es sich bei der nr-axSpA 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: Für Patienten in der Zielpopulation mit einem Körpergewicht von ≤ 100 kg bzw. > 100 kg fallen dieselben zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.</p> <p>Quelle: (17)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-23 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 3-23: Arzneimittelkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien (pro Patient und Jahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch 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]
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
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]
Adalimumab 40 mg (z. B. Idacio [®] oder Hudio [®])	1.042,86 mg	4,35 [1.042,86 mg / (6 à 40 mg)]	11.190,29 [4,35 x 2.575,30]
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]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Jahres- verbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in €
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]
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. Quelle: (17)			

Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr

In Tabelle 3-24 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 (17).

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	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- therapiekosten pro Patient in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Secukinumab 150 mg (Cosentyx [®])	Zielpopulation	10.082,60	0	0	10.082,60
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Etanercept 25 mg (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation	18.165,31	32,40	0	18.197,71
Etanercept 50 mg (z.B. Enbrel [®])	Zielpopulation	17.915,29	32,40	0	17.947,69
Adalimumab 40 mg (z. B. Idacio [®] oder Hulio [®])	Zielpopulation	11.190,29	53,48	0	11.243,77

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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 €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro^a
Golimumab 50 mg (Simponi®)	Zielpopulation	20.414,24	53,48	0	20.467,72
Golimumab 100 mg (Simponi®)	Zielpopulation	23.847,76	53,48	0	23.901,24
Certolizumab Pegol 200 mg/400 mg (Cimzia®)	Zielpopulation	19.257,75	53,48	0	19.311,23
<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>Quelle: (17)</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 9.542 (4.248 – 14.835).

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. 1.800 Patienten geschätzt.

Bei diesem Versorgungsanteil innerhalb der Zielpopulation wäre demnach von rund 1.400 Patienten in der GKV auszugehen, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets behandelt werden (21). Gründe für den zu erwartenden Versorgungsanteil sind die folgenden: trotz der frühen Manifestationen, die sich zu Beginn zumeist in Form von Rückenschmerzen äußern, und des chronischen Charakters der Erkrankung wird die Diagnose im Durchschnitt erst nach mehreren Jahren gestellt (22). Eine fehlende Diagnose führt dazu, dass spezifische Therapien beispielsweise mit Biologika nicht eingeleitet werden können und Patienten mit nr-axSpA therapeutisch unterversorgt sind.

Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass neben dem zu bewertenden Arzneimittel weitere Arzneimittel für die betrachtete Indikation zur Verfügung stehen. Mehrere Präparate sind bereits im Versorgungsalltag etabliert. Ärzten stehen seit mehreren Jahren direkte Konkurrenzprodukte zur Verfügung, darunter die Biologika Adalimumab (seit 2012), Certolizumab Pegol (seit 2013), Etanercept (seit 2014) und Golimumab (seit 2015) (23-26). Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der in der Realität behandelten Patienten mit Secukinumab wesentlich kleiner ist als die Zielpopulation.

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 (3, 4).

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

Therapieabbrüche

In dieser Indikation liegen keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Secukinumab im Versorgungsalltag vor.

Patientenpräferenz

Für Patienten im AS-Stadium wurde berichtet, dass die Schmerzsymptomatik einen Einfluss auf das alltägliche Leben der Patienten hat und die meisten Patienten große Ängste haben, ihre Unabhängigkeit aufgrund der Bewegungseinschränkung zu verlieren. Zudem haben viele Patienten Zukunftsängste, da das Ausmaß der Krankheitsprogression ungewiss ist (27). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Reduktion der Krankheitssymptomatik, insbesondere der Schmerzsymptomatik und der entstehenden Bewegungseinschränkungen, besonders wichtige Therapieziele für AS-Patienten sind. Des Weiteren sollte das Fortschreiten der Krankheit reduziert oder gehemmt werden.

Da die nr-axSpA und die AS, wie bereits beschrieben, Ausprägungen eines einzigen Krankheitsspektrums darstellen und die Komorbiditäten vergleichbar sind, kann ein ähnlicher Einfluss der Symptomatik angenommen werden (22, 28).

Da Secukinumab insbesondere auf die für die Patienten wichtigsten Domänen der Erkrankung eine sehr gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit zeigt (siehe Abschnitt 3.2.2), 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 Patientenanteils aller mit Golimumab behandelten nr-axSpA-Patienten, die eine Dosis von 100 mg erhalten, wurde anhand von Literaturangaben hergeleitet (18).

In einem ersten Schritt wurde ermittelt, wie viele nr-axSpA-Patienten ein Durchschnittsgewicht von mehr als 100 kg haben. Dazu wurde der EPAR von Simponi® herangezogen, in welchem Daten der klinischen Phase-III-Studie P07642 (GO-AHEAD) mit Golimumab stratifiziert nach Körpergewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) dargestellt werden (26). Basierend darauf wurde berechnet, dass 7 % aller Studienteilnehmer ein Durchschnittsgewicht von mehr als 100 kg haben.

In einem zweiten Schritt wurde ermittelt, wie viele Golimumab-Patienten mit einem Durchschnittsgewicht 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. Dazu wurde die Publikation von Sieper et al. 2015 identifiziert, in welcher Daten aus der Golimumab-Studie P07642 (GO-AHEAD) publiziert wurden (29).

In dieser Studie zeigten 71 % aller Studienteilnehmer mit einer Dosis von 50 mg ein klinisches Ansprechen (ASAS20 Ansprechen) zu Woche 16. Somit zeigten 29 % nur ein unzureichendes klinisches Ansprechen. Bei einem prozentualen Anteil von 7 % nr-axSpA-Patienten, die mehr als 100 kg wiegen, ergibt sich daher insgesamt ein Patientenanteil von 2 %, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen zeigen und mehr als 100 kg wiegen.

Da basierend auf dem ersten Schritt angenommen wurde, dass alle Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von mehr als 100 kg aufgrund von unzureichendem Ansprechen eine Golimumab-Dosis von 100 mg erhalten, handelt es sich bei der Angabe von 7 % um eine Überschätzung. Zudem handelt es bei der Angabe, dass 2 % der Patienten ein unzureichendes klinisches Ansprechen zeigen und 100 kg wiegen um eine Unterschätzung, da in der Golimumab-Studie P07642 (GO-AHEAD) sowohl Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 100 kg als auch von mehr als 100 kg mit einer Dosis von 50 mg Golimumab behandelt wurden. Es ist daher zu erwarten, dass der beschriebene Patientenanteil von 29 % mit unzureichendem klinischem Ansprechen wahrscheinlich höher wäre, wenn nur Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg mit 50 mg Golimumab behandelt worden wären.

Die Angaben von 2 % und 7 % werden daher als untere und obere Spanne gewählt, sodass im Mittel davon ausgegangen wird, dass 4 % aller mit Golimumab behandelten nr-axSpA-Patienten eine Dosis von 100 mg erhalten (18).

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Abschnitt 3.3.3 sind die Angaben zu Preisen und gesetzlich geforderten 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.

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 des Arzneimittels) 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. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020). 2020.
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 08/2020). 2020.
5. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11/2019). 2019.
6. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand: 11/2019). 2019.
7. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg (Stand: 11/2019). 2019.
8. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Idacio® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand: 12/2019). 2019.
9. Mylan S.A.S. Fachinformation Hulio® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Hulio® 40 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 02/2020). 2020.
10. UCB Pharma S.A. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Cimzia® 200mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02/2020). 2020.
11. UCB Pharma S.A. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 02/2020). 2020.
12. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Patrone für ein Dosiergerät (Stand: 02/2020). 2020.
13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Secukinumab und die zweckmäßigen Vergleichstherapien bei nr-axSpA-Patienten (Stand: 01.07.2020). 2020.

18. Novartis Pharma GmbH. Herleitung des Anteils aller mit Golimumab behandelten nr-axSpA-Patienten, die eine Dosis von 100 mg erhalten. 2020.

19. Lauer Fischer GmbH. Lauer-Taxe® Online 4.0 (Stand: 01.07.2020) 2020 [Zugriff am 03.07.2020]. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

20. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 3. Quartal 2020). 2020.

21. Novartis Pharma GmbH. Kalkulation der Prävalenz, Inzidenz und Versorgungsanteile. 2020.

22. Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot J-F, Dreimann M, Hammel L, et al. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen, Langfassung zur S3- Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, AWMF-Leitlinien Register Nummer: 060/003, Entwicklungsstufe: S3, Version: 2019. 2019.

23. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Humira (Adalimumab) - Procedure No. EMEA/H/C/000481/II/0085. 2012.

24. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Cimzia (Certolizumab pegol) - Procedure no. EMEA/H/C/001037/II/29 2013.

25. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Enbrel (Etanercept) - Procedure no. EMEA/H/C/262/II/167 2014.

26. European Medicines Agency (EMA). Extension of indication variation assessment report: Simponi (Golimumab) - Procedure No. EMEA/H/C/000992/II/0061. 2015.
27. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(1):20-6.
28. Zhao SS, Ermann J, Xu C, Lyu H, Tedeschi SK, Liao KP, et al. Comparison of comorbidities and treatment between ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in the United States. *Rheumatology (Oxford).* 2019.
29. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2702-12.

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/Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.

Cosentyx[®] wird in Deutschland als Fertigspritze oder Fertigen 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. 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[®] 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.

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen nachgewiesen wird.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Cosentyx[®] ist verschreibungspflichtig (2).

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).

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

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen nachgewiesen wird.

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

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

Anmerkung: Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die in der Formatvorlage oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR (3). 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.

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen nachgewiesen wird.

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 (4).

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 3-25 aufgeführt.

Tabelle 3-25: 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 Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose; siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung <u>Infektionen</u> Cosentyx® kann das Infektionsrisiko erhöhen. 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. 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. In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx® Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dabei handelte es sich überwiegend um leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege, z. B. Nasopharyngitis. Ein Absetzen der Behandlung war nicht erforderlich. Bedingt durch den Wirkmechanismus von Cosentyx® wurden in den klinischen Psoriasis-Studien nicht-schwerwiegende mukokutane Candida-Infektionen unter Secukinumab häufiger berichtet als unter Placebo (3,55 pro 100 Patientenjahre für 300 mg Secukinumab verglichen mit 1,00 pro 100 Patientenjahre für Placebo) (siehe Abschnitt 4.8). 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> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen <u>Infektionen</u> In den placebokontrollierten Phasen der klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis (Behandlung von insgesamt 1.382 Patienten mit Secukinumab und 694 Patienten mit Placebo über bis zu 12 Wochen) wurde bei 28,7 % der Patienten unter Secukinumab gegenüber 18,9 % der</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>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> <p>In seltenen Fällen wurde das Auftreten einer Neutropenie $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE-Grad 4) berichtet.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
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 Tumoren	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
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 <u>Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)</u>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</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		auftritt, sollte die Behandlung mit Secukinumab beendet und geeignete medizinische Therapie maßnahmen eingeleitet werden.
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> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p>Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Secukinumab angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).</p>
Wichtige fehlende Informationen		

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
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.

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuelle Fachinformation zu Cosentyx® (Stand: 08/2020) (1), der EPAR inklusive Annex I und IIb (2, 3) und der EU Risk-Management-Plan (Stand: 05/2020) (4) 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/0053/G. 2020.
3. European Medicines Agency (EMA). Cosentyx: EPAR - Product Information. 2020.
4. 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 3-26 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 3-26 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 3-26: 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 3-26, 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 3-26 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.