

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Guselkumab (Tremfya®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A/B

*Tremfya® zur Behandlung der aktiven Psoriasis
Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine
vorangegangene krankheitsmodifizierende
antirheumatische Therapie unzureichend angesprochen
oder diese nicht vertragen haben*

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

Stand: 30.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	81
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	90
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	100
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	103
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	104
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	108
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	108
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	113
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	114
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	115
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	124
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	124
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	125
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	126
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	127

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: CASPAR-Kriterien zur Psoriasis Arthritis Diagnose	19
Tabelle 3-2: Operationalisierung der angewandten Analysekriterien zur Ermittlung von Prävalenz und Herleitung der Zielpopulation	33
Tabelle 3-3: Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche zur Inzidenz der Psoriasis Arthritis	34
Tabelle 3-4: Entwicklung der Prävalenz der aktiven Psoriasis Arthritis bis zum Jahr 2024 ...	35
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (89)	36
Tabelle 3-6: Operationalisierung des vierten Analyseschrittes (89)	37
Tabelle 3-7: Patientenzahlen der Analyseschritte 1 - 7 der GKV-Routinedatenanalyse (89)..	40
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	41
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	86
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	87
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	91
Tabelle 3-17: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Guselkumab	94
Tabelle 3-18: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Adalimumab	94
Tabelle 3-19: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Adalimumab Biosimilars	95
Tabelle 3-20: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Certolizumab Pegol.....	95
Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Etanercept	96
Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Etanercept Biosimilars	96
Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Golimumab	97

Tabelle 3-24: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Infliximab	97
Tabelle 3-25: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Infliximab Biosimilars	98
Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ixekizumab	98
Tabelle 3-27: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Secukinumab	99
Tabelle 3-28: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ustekinumab	99
Tabelle 3-29: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für MTX in der Kombinationstherapie	100
Tabelle 3-30: Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	117
Tabelle 3-31: Wichtiges potenzielles Risiko: Schwerwiegende Infektionen.....	117
Tabelle 3-32: Wichtiges potenzielles Risiko: Malignität.....	118
Tabelle 3-33: Wichtiges potenzielles Risiko: Serumkrankheit	119
Tabelle 3-34: Wichtiges potenzielles Risiko: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	120
Tabelle 3-35: Fehlende Informationen	121
Tabelle 3-36: Andere Studien zum Entwicklungsplan nach der Zulassung.....	122
Tabelle 3-37: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	126

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur GKV-Routinedatenanalyse und Bestimmung der Zielpopulation (89).....	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACPA	anticytoplasmatischer Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AVP	Apothekenverkaufspreis
bDMARD	biologic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	conventional synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
DDD	Daily Defined Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIP	Distales Interphalangealgelenk
DMARD	Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
ELISA	Enzymimmunoassays
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
EURD-Liste	Liste der in der Union festgelegten Stichtage
vorgef.	vorgefertigten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoid
GEPARD	German Psoriasis Arthritis Diagnostik Questionnaire

GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriasis Arthritis
GWAS	Genom Wide Association Study
i.e.	in einer
i.v.	intravenös
ICD	International Classification of Diseases
IL	Interleukin
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
JAK	Januskinase
KHK	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
MACE	Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse
MAH	Genehmigung für das Inverkehrbringen
mAk	Antikörper
MAPP	Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
mg	Milligramm
MTX	Methotrexat
NSAID	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug
o.g.	oben genannt
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PDE-4	Phosphodiesterase-4
PIK	Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates
PSUR	Periodic Safety Update Report
PUVA	Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A
Q4W	Erhaltungsdosis alle 4 Wochen
Q8W	Erhaltungsdosis alle 8 Wochen
RMP	Risikomanagement-Plan
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch

SmPC	Summary of Product Characteristics
St.	Stück
TB	Tuberkulose
TNF	Tumor Nekrose Faktor
tsDMARD	targeted synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
U.S. / USA	Vereinigte Staaten von Amerika
UVB	Ultraviolett-B

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.

Mit der Zulassungserweiterung umfasst das Anwendungsgebiet von Guselkumab – als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) – die Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend angesprochen

oder diese nicht vertragen haben. Für die frühe Nutzenbewertung gemäß §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wird das Anwendungsgebiet von Guselkumab in der Indikation aktive Psoriasis Arthritis in zwei Teilanwendungsgebiete unterteilt.

Teilanwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Die Janssen-Cilag GmbH wählt die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für die gegenständlichen Teilanwendungsgebiete:

- *Teilanwendungsgebiet A:* Adalimumab
- *Teilanwendungsgebiet B:* Ustekinumab

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 0).

Für den Wirkstoff Guselkumab nahm die Janssen-Cilag GmbH am 27.10.2016 für die Indikation aktive Psoriasis Arthritis nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2016-B-122) (1). Der G-BA führte dort für die zuvor genannten Teilpopulationen separate zweckmäßigen Vergleichstherapien auf. Mit Schreiben vom 11.10.2017 (2), vom 27.01.2020 (3) sowie vom 07.07.2020 (4) informierte der G-BA jeweils über Anpassungen der initial definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilanwendungsgebiet A

Für das Teilanwendungsgebiet A „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit csDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie (ggf. in Kombination mit MTX):

- Adalimumab

oder

- Certolizumab Pegol

oder

- Etanercept

oder

- Golimumab

oder

- Infliximab

oder

- Ixekizumab.

Der G-BA stellt in der Beratungsniederschrift heraus, dass es sich bei Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab sowie Infliximab um Tumornekrosefaktor-Inhibitoren handelt, während Ixekizumab einen Interleukin-17-Inhibitor darstellt (4). In diesem Kontext weisen die Leitlinien darauf hin, dass entsprechend Behandlungsempfehlungen in der Indikation Psoriasis Arthritis die Wahl des Wirkmechanismus unter Berücksichtigung von Symptomschwerpunkten und Komorbiditäten erfolgen sollte, da ein differenzierter Einsatz ausgehend von der Erkrankungssituation das Erkrankungsmanagement positiv beeinflussen kann (5, 6).

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilanwendungsgebiet B

Für die Teilanwendungsgebiet B „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie (ggf. in Kombination mit MTX):

- Adalimumab

oder

- Certolizumab Pegol

oder

- Etanercept

oder

- Golimumab

oder

- Infliximab

oder

- Ixekizumab

oder

- Secukinumab

oder

- Ustekinumab.

Analog zum Teilanwendungsgebiet A unterscheiden sich die definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien im Teilanwendungsgebiet B hinsichtlich ihres Wirkmechanismus: Während es sich bei Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab sowie Infliximab um Tumornekrosefaktor-Inhibitoren handelt, stellen Ixekizumab und Secukinumab Interleukin-17-Inhibitoren dar und Ustekinumab inhibiert die Interleukine 12 und 23. Auch in diesem Kontext ist darauf hinzuweisen, dass entsprechend Behandlungsempfehlungen in der Indikation Psoriasis Arthritis die Wahl des Wirkmechanismus unter Berücksichtigung von Symptomschwerpunkten und Komorbiditäten erfolgen sollte, da ein differenzierter Einsatz ausgehend von der Erkrankungssituation das Erkrankungsmanagement positiv beeinflussen kann (5, 6).

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.

Das Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation von Guselkumab entnommen (7). Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert auf der Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs sowie auf den durch den G-BA übermittelten Informationen zur Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (1-4).

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-122. Guselkumab zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis. 28.11.2016. 2016.*
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Guselkumab zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis. Beratungsanforderung 2017-B-137-z. 11.10.2017. 2017.*
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Antwort per E-Mail zur zVT in der PsA - kleine Anfrage. 27.01.2020. 2020.*
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2017-B-137-z (2016-B-122). Guselkumab zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis. 07.07.2020. 2020.*
5. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. *EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):700-712.*
6. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(5):1060-1071.*
7. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung. Stand: HHH 2020 2020 [HHH.HHH.2020]. www.fachinfo.de.*

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.

Bei der Psoriasis Arthritis handelt es sich um eine entzündliche, chronisch progrediente und irreversibel gelenkzerstörende Erkrankung. Die Psoriasis Arthritis tritt häufig im Zusammenhang mit der Plaque Psoriasis, der sogenannten Schuppenflechte auf (1, 2). Rund 20 % bis 30 % aller Plaque Psoriasis Patienten entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung ebenfalls eine Psoriasis Arthritis (3-5). Die Psoriasis Arthritis tritt in etwa bei 0,2 % der Bevölkerung auf, wobei die Prävalenz zwischen Männern und Frauen annähernd gleich ist (6, 7). Die Erkrankung kann grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten, manifestiert sich jedoch meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr (8-10). Die meisten Patienten entwickeln die ersten klinischen Anzeichen der Psoriasis Arthritis erst einige Jahre nach dem Auftreten einer Psoriasis-bedingten Hautsymptomatik. Zu diesem Zeitpunkt sind bereits oft irreversible, radiologisch manifeste Gelenkzerstörung vorhanden, die im weiteren Verlauf der Erkrankung wesentlich zur Erkrankungsbelastung einer Psoriasis Arthritis beitragen. (11)

Ätiologie

Die Ursachen für die Entstehung einer Psoriasis Arthritis sind nicht vollständig geklärt. Als ein bekannter Risikofaktor wird eine genetische Disposition beschrieben. Dabei wird die Psoriasis Arthritis als eine polygenetische Erkrankung angesehen, bei der eine Vielzahl an genetischen Markern eine Rolle spielt. In der bisher größten Untersuchung, der „Genom Wide Association Study“ (GWAS), wurde Interleukin-23 (IL-23) als der am stärksten mit einer Psoriasis Arthritis assoziierte Genlocus identifiziert (12). Eine genetische Veranlagung wird im gehäuft familiären Auftreten deutlich (13): Bei einem bereits an einer Psoriasis oder Psoriasis Arthritis erkrankten Familienmitglied ersten Grades war das Risiko, ebenfalls an einer Psoriasis Arthritis zu erkranken um das 30-fache erhöht (14, 15). Zur genetischen Disposition müssen in der Regel weitere Faktoren hinzukommen, damit sich eine Psoriasis Arthritis manifestiert. Diese sogenannten Provokations- bzw. Triggerfaktoren wie bakterielle Infektionskrankheiten, Traumata, hormonelle Veränderungen, psychische Einflüsse, Übergewicht, Medikamente, Umwelteinflüsse, Tabak- oder Alkoholkonsum können die Psoriasis Arthritis erstmalig auslösen, nach erfolgtem Ausbruch einen neuen Schub herbeiführen oder den bereits bestehenden Schub verschlimmern. (16-19)

Pathogenese

Wie die Psoriasis wird auch die Psoriasis Arthritis durch autoimmunologische Prozesse verursacht, bei denen Abwehrmechanismen des Immunsystems körpereigenes Gewebe bekämpfen, als handele es sich um körperfremde Strukturen. Dabei zerstören Gelenkentzündungen nach und nach die Gelenkinnenhaut, den Knorpel und schlimmstenfalls auch den Knochen. Eine wesentliche Rolle in diesen Prozessen spielen die Zytokine als inter- und intrazelluläre Botenstoffe. Diese werden von Körperzellen gebildet und steuern das Verhalten und die Eigenschaften von anderen Zellen. Einer dieser Botenstoffe ist das IL-23. Dieses Zytokin regelt die Aktivität der Immunzellen und nimmt so Einfluss auf Entzündungsreaktionen des Immunsystems. IL-23 zählt ebenfalls zu den proinflammatorischen Zytokinen wie beispielsweise der Tumornekrosefaktor (TNF), welche Entzündungen im Körper verstärken (20).

Symptomatik

Eine Psoriasis Arthritis kann sich durch vielfältige Entzündungssymptome äußern, deren große Bandbreite die Komplexität dieser Erkrankung deutlich macht. Zu den typischen Krankheitserscheinungen gehören mannigfaltige Beschwerdebilder der unterschiedlichsten Gelenke, Gelenkhäute und Sehnen. Die peripheren Arthritiden subsumieren alle Entzündungen einhergehend mit schmerzhaftem Anschwellen von Gelenken der Gliedmaßen. Dazu zählen die Gelenke der Knöchel, der Knie, der Hüfte, der Hände, der Ellenbogen oder der Schulter. In den meisten Fällen sind außerdem das Haut- und Nagelgewebe und die Sehnenansätze (Enthesen) betroffen.

Eine distale Interphalangealgelenk-(DIP)-Arthritis betrifft die Fingerendgelenke. Eine Daktylitis beschreibt das schmerzhafte Anschwellen von Grund-, Mittel- und Endgelenken eines gesamten Fingers/Zehs, in den meisten Fällen liegt eine Tenosynovitis (Sehnenscheidenentzündung) vor und das umliegende Bindegewebe ist betroffen. Bei den häufig initial auftretenden entzündlichen Veränderungen an den Ansatzstellen von Bändern, Sehnen, Faszien und Gelenkkapseln am Knochen spricht man von einer Enthesitis. Sobald die entzündlichen Veränderungen die Wirbelsäule oder die Kreuzbein-Darmbein-Gelenke des Beckens betreffen wird diese Ausprägung als axiale Beteiligung bewertet (16).

Die muskuloskelettalen Erscheinungsformen der Psoriasis Arthritis äußern sich durch Steifigkeit, Schmerzen, Schwellung und/oder Druckschmerzempfindlichkeit der geschädigten Gelenke. Weiterhin führen entzündete Bänder, Sehnenansätze oder Gelenkkapseln zu einer Beeinträchtigung ihrer Funktion. Diese Veränderungen bringen nicht nur Schmerzen mit sich, sondern können zu einer irreversiblen Versteifung durch die Schädigung an den betroffenen Gelenke führen (21, 22).

Zu der beschriebenen Psoriasis Arthritis-spezifischen Symptomatik kommt es aufgrund einer häufig parallel auftretenden Psoriasis-Erkrankung zusätzlich zu den dafür typischen hautassoziierten Beschwerden. Psoriatische Hautveränderungen sind durch Rötung (Erythem), Schuppung (Desquamation) und Verdickung der Haut (Induration) gekennzeichnet (23). Damit sind oftmals Hautschmerzen, Blutungen sowie ein starker Juckreiz der betroffenen Stellen verbunden (24). Die häufigsten betroffenen Körperstellen, die sog. Prädilektionsstellen, sind

die Streckseiten der Arme, die Handrücken, die Knie, der tiefe Rücken/das Gesäß, die Kopfhaut, der Bauchnabel und die Körperfalten (25).

Bei einer Vielzahl der Patienten mit Psoriasis Arthritis sind auch die Nägel (Matrix und Nagelbett) betroffen (26). Zu den typischen Nagelveränderungen zählen fleckförmige weißliche, gelbliche oder bräunliche Flecken (Leukonychie und Ölflecken), punktförmige Nageldefekte (Tüpfelnägel) sowie splitterförmige Blutungen des Nagelbetts. Die Nagelplatten können Verdickungen und Aufsplitterungen aufweisen und die Nagelpsoriasis kann bis zur Dystrophie der Nagelplatte führen (27). Diese Veränderungen können nicht nur enorme Bewegungseinschränkungen und Schmerzen zur Folge haben, sondern stellen für die Patienten als sichtbare Manifestation der Erkrankung zusätzlich eine starke psychische Belastung dar. (28)

Komorbiditäten

Patienten mit Psoriasis Arthritis haben ein erhöhtes Risiko an unterschiedlichsten Begleiterkrankungen zu erkranken. Dazu zählen chronische Atemwegserkrankungen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), Bluthochdruck, Diabetes Mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, Osteoporose sowie Angststörungen und Depressionen (29-32). Die Prävalenz von Angststörungen liegt nach multizentrischen Studien zu psychischen Begleiterkrankungen von Psoriasis Arthritis-Patienten bei 29,7 %, die Prävalenz von Depressionen bei 17,6 % (33). Die Ausprägung eines Fatigue-Syndroms, bei welchem die betroffenen Patienten unter einem anhaltenden Gefühl von Müdigkeit, Erschöpfung und Antriebslosigkeit bis hin zum Rückzug aus beruflichen sowie privaten Aktivitäten leiden, korreliert mit der Anzahl der betroffenen Gelenke (33, 34).

Lebensqualität

Die Kombination der vielfältigen Krankheitssymptome sowie etwaiger Komorbiditäten können neben den funktionellen Einschränkungen der Patienten zusätzlich zu einer deutlichen Verminderung des individuell wahrgenommen grundsätzlichen Wohlbefindens und in Konsequenz zu Einbußen in der Lebensqualität führen. Beeinträchtigungen in der Alltagsfunktionalität bedingt durch gelenkassoziierte Morbidität einerseits sowie hautassoziierte Einschränkungen andererseits, die neben den körperlichen auch negative soziale Implikationen nach sich ziehen können, sind wesentliche Belastungsfaktoren für die Betroffenen. Die Patienten fühlen sich oftmals stigmatisiert und ziehen sich aus der Teilhabe am alltäglichen Leben zurück. Führt die Erkrankung auch zu Beeinträchtigungen der Erwerbstätigkeit der Patienten oder Frühverrentung, zieht dies neben individuellen Einschränkungen auch gesamtgesellschaftliche Implikationen nach sich. (35-38)

Diagnostik

Das heterogene klinische Erscheinungsbild dieser Erkrankung und der fehlende eindeutige Laborparameter erschweren die Differentialdiagnostik einer Psoriasis Arthritis gegenüber anderen Erkrankungen mit rheumatischer Symptomatik (39, 40). Typischerweise wird eine Psoriasis Arthritis erst im Zusammenhang mit der Diagnose der häufig im Erkrankungsverlauf vorausgehenden und besser erkennbaren Plaque Psoriasis durch den Dermatologen festgestellt, wenn ein Patient entsprechende wegweisende Symptome wie Arthritis, Enthesitis, Daktylitis

oder Spondylitis aufweist bzw. über den Zeitverlauf entwickelt. Vor dem Hintergrund dieser Problematik wurden Instrumente zur Unterstützung der der frühen Identifikation und Differentialdiagnostik von Patienten mit einer Psoriasis Arthritis in der hausärztlichen und dermatologischen Praxis entwickelt (41-43).

Klinische Untersuchung/Anamnese

Zu Beginn der Diagnosestellung steht zunächst eine detaillierte Anamnese über den Beginn und die Ausprägung der vorliegenden Symptome sowie eine eingehende körperliche Untersuchung. Wegen der zuvor beschriebenen genetischen Korrelation ist die ausführliche Erfassung der jeweiligen Familienanamnese ebenfalls von großer Bedeutung (16). Genau betrachtet werden bei der Untersuchung jegliche Veränderungen von Haut und/oder Nägeln, Schmerzen von Bändern, Sehnen oder Gelenken mit oder ohne Schwellungen und deren Lokalisation. Um diese Beschwerden von anderen Erkrankungen abgrenzen zu können, sind darüber hinaus Bildgebungsverfahren erforderlich (16).

In den letzten Jahren wurden diverse Psoriasis Arthritis-Screeninginstrumente mit dem Ziel entwickelt, unentdeckte Psoriasis Arthritis Patienten beim Dermatologen bereits frühzeitig zu identifizieren, um sie frühestmöglich einer rheumatologischen Untersuchung zuzuführen und damit eine optimierte Versorgung zu erreichen (39). Das einzige durch die deutsche S3-Linie empfohlene Instrument ist der **GERman Psoriasis ARthritis Diagnostik Questionnaire** (GEPARD). Er umfasst insgesamt 14 Fragen zu den klinischen Zeichen einer peripheren Arthritis, zur Beeinträchtigung des Patienten im Alltag, zum Vorliegen eines entzündlichen Rückenschmerzes sowie zur Dauer der Beschwerden. Der Ersteller des Fragebogens errechnete bei 4 von 14 oder mehr bejahten Fragen eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 69,1 % für das Vorliegen einer Psoriasis Arthritis. (44)

Bildgebung

Bis zu 57 % der Patienten entwickeln deformierende, erosive Arthropathien, welche mittels Röntgenaufnahmen gut sichtbar sind (45, 46). Solche radiologischen Schäden treten bereits in frühen Stadien der Psoriasis Arthritis auf: Etwa 30 % der Patienten haben bereits Erosionen bei der Erstuntersuchung, etwa 50 % der Patienten entwickeln solche Erosionen innerhalb von 3 Jahren nach Diagnosestellung (47).

Darüber hinaus gibt es die Option, mittels Ultraschall und Magnetresonanztomographie (MRT) entzündliche und destruktive Veränderungen zu erkennen. Diese Bildgebung ist wesentlich sensitiver als das konventionelle Röntgen bzw. die klinische Untersuchung und bietet somit bessere Untersuchungsmöglichkeiten der Gelenke, Sehnen und Sehnenansätze, um die Erkrankung frühzeitiger zu diagnostizieren, bevor Gelenkerosionen weit fortgeschritten sind (44).

Labordiagnostik

Es gibt keine spezifischen Laborparameter, um die Erkrankung Psoriasis Arthritis eindeutig zu diagnostizieren. Jedoch sind sowohl Rheumafaktor als auch der anticytoplasmatischer Antikörper (ACPA)-Wert meist negativ, die Erythrozytensedimentationsrate (ESR) und der C-

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

reaktives Protein (CRP)-Wert können als generelles Anzeichen der Entzündungsreaktion im Körper erhöht sein (16).

Klassifikation

Die Diagnose der Psoriasis Arthritis - Primärkode L40.5 im International Class of Diseases (ICD) Katalog 10-GM Version 2020 - erfolgt überwiegend anhand der „CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis“ (CASPAR-Klassifikation) (48). Bei dieser werden bestimmte Manifestationen der Erkrankung nach einem Punktesystem durch den Arzt bewertet. Ergibt sich aus der Beantwortung der dort aufgeführten Kriterien ein Punktescore von mindestens 3, ist mit einer Spezifität von 99 % und einer Sensitivität von 92 % das Vorliegen einer Psoriasis Arthritis anzunehmen (22, 49, 50). Tabelle 3-1 gibt eine Übersicht über die für den Score relevanten Kriterien.

Tabelle 3-1: CASPAR-Kriterien zur Psoriasis Arthritis Diagnose

Eine Psoriasis Arthritis-Diagnose erfordert eine entzündliche Affektion der Gelenke, Wirbelsäule oder Sehnen mit ≥ 3 Punkten aus den folgenden Kategorien:	Punkte
Bestehende Plaque Psoriasis (psoriatische Veränderungen der Haut oder der Kopfhaut, diagnostiziert von einem Rheumatologen oder Dermatologen)	2
Anamnestisch bekannte Psoriasis (Angaben des Patienten, des Hausarztes, eines Dermatologen oder Rheumatologen)	1
Psoriasis in der Familienanamnese (anamnestisch bekannte Psoriasis bei Verwandten ersten/zweiten Grades nach Angaben des Patienten)	1
Psoriatische Nagelveränderungen (Onycholyse, Lochfraß und Hyperkeratose bei aktueller Untersuchung)	1
Rheumafaktor negativ (Vorzugsweise mittels Enzymimmunoassays (ELISA) oder Nephelometrie, entsprechend testspezifischer Grenzwerte)	1
Entweder bestehende Daktylitis (definiert als Schwellung eines gesamten Fingers) oder anamnestisch bekannte Daktylitis (Diagnose durch Rheumatologen)	1
Radiologische Zeichen einer gelenknahen Knochenneubildung (außer Osteophytenbildung) im Röntgenbild der Hände und Füße	1
Quelle: Eigene Darstellung nach (49)	

Folgende Ausprägungen gelten zudem als Prädiktoren für eine schwere Krankheitsprogression:

- hohe Anzahl von betroffenen Gelenken (≥ 5)
- lang andauernde Psoriasis Arthritis Symptomatik (≥ 1 Jahr)
- hoher Grad an Behinderung im Alltag
- starke Gelenkschäden
- erhöhtes CRP Grundniveau
- polyartikulärer Krankheitsbeginn
- bestehende Daktylitis
- schlechtes Therapieansprechen

- hohe Anzahl bereits eingenommener Medikamente (≥ 2) inkl. MTX, DMARD und Kortikosteroiden (45, 51-54)

Als protektiver Faktor wird demgegenüber eine niedrige ESR gewertet (45, 50). Die Heterogenität der möglichen Krankheitscharakteristika sowie der entsprechenden Symptome stellen besondere Anforderungen an eine Einordnung der Erkrankung in unterschiedliche Schweregrade.

Durch die „Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis“ (GRAPPA) wurden Kriterien validiert, um einerseits eine grobe Klassifizierung in drei Erkrankungsstufen „mild“, „mittelschwer“ und „schwer“ zu ermöglichen und andererseits darauf aufbauend für diese Schweregrade entsprechende Therapieempfehlungen zu entwickeln. Bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs ist dabei die Beachtung aller möglichen Krankheitsfolgen einschließlich peripherer Gelenkentzündungen, der Wirbelsäulenbeteiligung, einer Enthesitis, Daktylitis, Psoriasis, und einer Nagelbeteiligung erforderlich. Zudem müssen die Auswirkungen der Krankheit und auch die einzelnen unterschiedlichen Ausprägungen auf Schmerzen, Beweglichkeit, Behinderung und Lebensqualität beachtet werden (55).

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.

Therapieziele

Das primäre Therapieziel der Behandlung einer Psoriasis Arthritis stellt bestenfalls die Remission, im Mindesten aber eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität dar (56); eine Heilung dieser chronischen progredienten Erkrankung ist derzeit nicht möglich.

Der Fokus der Behandlung stellt die Optimierung der Funktionalität und der Lebensqualität durch die Vermeidung von strukturellen Schäden und die Reduktion der Gesamtentzündung mit einer damit einhergehenden Schmerzlinderung dar (56). Dies ist durch die konsequente Behandlung der jeweiligen Symptome zu erreichen. So gehören zu den essenziellen Behandlungsbausteinen einer adäquaten Psoriasis Arthritis-Therapie die größtmöglichen Verbesserungen von Arthritis-, Enthesitis- oder Spondylitis-assoziierten Symptomen und die Vermeidung von Gelenkdestruktionen oder Wirbelsäulenankylosierung zur Sicherstellung eines langfristigen Funktionserhalts der Gelenke. Für die Maximierung der individuellen Lebensqualität spielt neben der Reduktion der gelenkbezogenen Symptome außerdem die Reduktion der psoriatischen Haut- und Nagelsymptomatik bei der Psoriasis Arthritis eine bedeutende Rolle (57). Diese Therapieziele sind bei allen Patienten mit Psoriasis Arthritis dieselben – unabhängig davon, in welcher Therapielinie der Patient sich befindet. Wirken die zum Anfang der Therapiekaskade zugelassenen systemischen antirheumatischen Medikamenten unzureichend oder werden sie von den Patienten nicht vertragen, erfolgt regelhaft eine Therapieeskalation durch den Einsatz von Biologika. Eine adäquate Therapie ist unabhängig von der jeweiligen Therapielinie diejenige, die aus Sicht des Patienten und des behandelnden Arztes die zuvor beschriebenen Therapieziele bestmöglich erreichen kann und dabei besonders die individuell vorwiegenden Symptome des Patienten adressiert.

Therapieoptionen

Bezüglich Handlungsempfehlungen und Weiterentwicklung der Versorgungspraxis von Patienten mit einer Psoriasis Arthritis wird insbesondere zwei interdisziplinär agierenden Fachgesellschaften eine entscheidende Bedeutung beigemessen. Es handelt sich dabei zum einen um die „European League Against Rheumatism“ (EULAR), einem Zusammenschluss aus europäischen Fachgesellschaften und Patientenorganisationen aller europäischen Länder auf dem Gebiet der Rheumatologie und zum anderen um die GRAPPA, welche eine weltweite interdisziplinäre Initiative von Rheumatologen, Radiologen, Dermatologen, Genetikern und Epidemiologen darstellt.

Die EULAR empfiehlt in Anlehnung an die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis einen schrittweisen Therapiealgorithmus, wohingegen die GRAPPA die jeweiligen

Therapieempfehlungen an den unterschiedlichen Manifestationen der Psoriasis Arthritis festmacht. Beide Fachgesellschaften sind sich in ihren Empfehlungen darin einig, dass die Begleiterkrankungen sowie die prädominanten Krankheitsdomänen der Psoriasis Arthritis bei der Wahl der Behandlung der Patienten zu berücksichtigen sind. Relevante Domänen sind hierbei die Haut, Gelenke, Entesen, Daktylitis, Lebensqualität und Schmerz (56, 58). Die Empfehlungen können sowohl national als auch international als maßgeblich für die Versorgungsrealität verstanden werden – in Deutschland gerade auch deswegen, da derzeit noch keine spezifische nationale Leitlinie vorliegt (55). Im Einzelnen stellen sich die Empfehlungen wie folgt dar:

EULAR Therapieempfehlungen

Entsprechend der EULAR Empfehlungen können in der Anfangsphase einer Psoriasis Arthritis nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID) und lokale Glukokortikoid (GC) Injektionen eingesetzt werden. Das Nutzen-Risiko Verhältnis sollte hierbei abgewogen werden, insbesondere in der Psoriasis Arthritis-Population mit häufig vorkommenden kardiovaskulären Komorbiditäten. Es gibt wenige Daten zur Wirksamkeit von NSAID bei einer Entesitis und auch eine positive Wirkung auf vorliegende Hautbeteiligungen kann nicht gezeigt werden. Patienten mit einer Polyarthritits (> 4 entzündete Gelenke) oder mit schlechten prognostischen Faktoren (strukturelle Veränderungen an den Gelenken, hohe ESR / hohes CRP, Daktylitis oder Nagelbeteiligung) sollen frühzeitig csDMARD erhalten. Bei einer relevanter Hautbeteiligung (> 10 % betroffene Körperfläche) ist auf Grund der Erfahrung MTX das Mittel der ersten Wahl. Hierbei sollten Patienten allerdings über die limitierte verfügbare Evidenz von MTX in der Psoriasis Arthritis und die möglichen Langzeitnebenwirkungen aufgeklärt werden. Als Alternative können Leflunomid oder Sulfasalazin eingesetzt werden, für beide gibt es Wirksamkeitsdaten in der Psoriasis Arthritis. Aufgrund von mangelnder Wirksamkeit bei der Hautbeteiligung sollten diese Medikamente aber nur bei Patienten verordnet werden, die keine Beteiligung dieser Krankheitsdomäne vorweisen. (56)

Bei einer Entesitis oder einer prädominanten axialen Entzündung bei einer Psoriasis Arthritis sollen möglichst früh bDMARD eingesetzt werden, da csDMARD bei diesen Manifestationen keine Wirksamkeit zeigen. Bei Patienten mit peripherer Arthritis und einem unzureichenden Ansprechen auf mindestens ein csDMARD wird eine Therapie mit einem bDMARD, wie einem TNF- oder IL-Inhibitor, empfohlen. Bei der Auswahl des ersten bDMARD müssen die verschiedenen Krankheitsmanifestationen individuell in Betracht gezogen werden. Außerdem müssen laut der Empfehlung der EULAR unbedingt die vielfältigen Komorbiditäten beachtet werden. Bei einer relevanten Hautbeteiligung sollen vorzugsweise IL-17-(Secukinumab oder Ixekizumab) oder ein IL-12/23-Inhibitor (Ustekinumab) appliziert werden. Ustekinumab als IL-12/23-Inhibitor sollte dabei vorzugsweise bei Patienten mit relevanter Hautbeteiligung eingesetzt werden. Die EULAR empfiehlt, dass die IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab bei Patienten mit Psoriasis Arthritis und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vermieden werden – hier stehen die verschiedenen TNF-Inhibitoren (Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab oder Certolizumab) oder ein IL-12/23-Inhibitor (Ustekinumab) an erster Stelle für eine Therapieoption. Bei einer Psoriasis Arthritis mit Uveitis werden die TNF-Inhibitoren als Therapie der ersten Wahl für Patienten genannt. (56)

Bei Patienten mit einer peripheren Arthritis und einem unzureichenden Ansprechen auf mindestens ein csDMARD und bDMARD oder anderen Gründen, die eine bDMARD Therapie verhindern, wird empfohlen, die Therapie mit dem oralen Januskinase (JAK)-Inhibitor Tofacitinib in Betracht zu ziehen. Hierbei spielt auch die Patientenpräferenz in Hinsicht auf die Art der Applikation (oral vs. Injektion) und das Patientenverhalten (Adhärenz) eine wichtige Rolle. Bei Patienten mit einem milden Krankheitsverlauf, die auf mindestens ein csDMARD unzureichend angesprochen haben und für die weder ein bDMARD noch ein JAK-Inhibitor in Frage kommt, kann ein Phosphodiesterase-4-(PDE-4)-Inhibitor (Apremilast) zum Einsatz kommen. PDE-4-Inhibitoren und JAK-Inhibitoren zählen beide zu den targeted synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (tsDMARD). Für Patienten mit einer eindeutigen Enthesitis und einem unzureichenden Ansprechen auf NSAID oder GC Injektionen wird die Behandlung mit einem bDMARD empfohlen. Bei Patienten mit einer axialen Beteiligung und unzureichendem Ansprechen auf NSAID sollte ebenfalls eine Therapie mit einem bDMARD erfolgen. Bei unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit einem bDMARD soll ein Wechsel auf ein anderes bDMARD oder tsDMARD in Betracht gezogen werden. Dabei ist ein einmaliger Wechsels innerhalb der gleichen Substanzklasse möglich, der Wechsel zu einem anderen Wirkmechanismus wird allerdings empfohlen. Die EULAR hat die Frage nach der jeweils besten Therapie für die vielfältig möglichen Komorbiditäten in der Psoriasis Arthritis auf ihre Forschungsagenda aufgenommen, da hier weitere Daten für klarere Empfehlungen fehlen. (56)

GRAPPA Therapieempfehlungen

Die GRAPPA-Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung einer Psoriasis Arthritis orientieren sich an der jeweils am stärksten zusätzlich betroffenen Krankheitsdomäne: Periphere Arthritis, axiale Erkrankung, Enthesitis, Daktylitis, Haut- oder Nagelbeteiligung. Bei Patienten mit einer vorwiegenden axialen Erkrankung, einer Enthesitis oder Daktylitis wird als erster Therapieschritt eine konventionelle Behandlung mit NSAID und bei Nicht-Ansprechen oder Unverträglichkeit anschließend die Therapie mit einem bDMARD empfohlen. Bei einer Nagelbeteiligung als prädominante Krankheitsdomäne der Psoriasis Arthritis soll eine direkte Behandlung mit bDMARD in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer peripheren Arthritis haben csDMARD, TNF-Inhibitoren oder ein PDE-4-Inhibitor den höchsten Empfehlungsgrad, welche bei unzureichendem Ansprechen durch alternative Präparate aus der bDMARD Klasse oder durch einen PDE-4-Inhibitor abgelöst werden sollen. Es ist außerdem eine direkte Eskalation auf die bDMARD oder einen PDE-4-Inhibitor möglich. (58)

Für Patienten mit Psoriasis Arthritis, bei welchen die psoriatische Hautbeteiligung die vorherrschende Krankheitsmanifestation ist, können auch herkömmliche Behandlungen einer Plaque Psoriasis (topische Therapien, Phototherapien, DMARD oder PDE-4-Inhibitoren) zum Einsatz kommen. Die Therapie kann aber auch direkt mit einem bDMARD bzw. einem PDE-4-Inhibitor begonnen werden. Bei einem unzureichenden Ansprechen auf ein bDMARD wird ein Wechsel auf ein weiteres bDMARD oder teilweise auf einen PDE-4-Inhibitor empfohlen, wobei die individuelle Vorbehandlung, die Patientenpräferenz, Komorbiditäten und stark involvierte Krankheitsdomänen bei der Therapieauswahl zu beachten sind. (58) Da die GRAPPA Empfehlungen bereits im Jahr 2016 erschienen sind, können die jüngeren

Therapieinnovationen zur Behandlung der Psoriasis Arthritis in dieser Veröffentlichung noch keine Berücksichtigung finden.

Limitationen bisheriger Therapieoptionen

Wie aus den Empfehlungen der GRAPPA und EULAR zu entnehmen ist, ist die Therapie der Psoriasis Arthritis grundsätzlich als eine sehr patientenindividuelle Behandlung anzusehen: Die unterschiedlichsten Ausprägungen der vielfältig möglichen Krankheitsmanifestationen und Komorbiditäten spielen bei der Wahl der zur Verfügung stehenden Optionen eine zentrale Rolle, um für den betroffenen Patienten die Erreichung einer minimalen Krankheitsaktivität in möglichst vielen der auftretenden Beschwerden in den unterschiedlichen Krankheitsdomänen gleichzeitig zu erzielen (58). Wird eine entsprechend optimierte, patientenzentrierte Therapie angestrebt, lassen sich, auch vor dem Hintergrund der in jüngster Zeit erreichten therapeutischen Verbesserungen, nach wie vor verbleibende Behandlungslimitationen und daraus resultierend ein ungedeckter medizinischer Bedarf wie folgt identifizieren: Die zu Beginn der Psoriasis Arthritis-Therapie stehenden NSAID wirken zwar schnell, können die degenerative Veränderung der Gelenke allerdings nicht verhindern, sondern mindern durch ihre abschwellende Wirkung in den Gelenken und eine deutliche Schmerzreduktion lediglich die auftretenden Symptome. Zusätzlich liegt für diese Wirkstoffklasse im Bereich der Hautbeteiligung keine belastbare Evidenz für eine Wirksamkeit auf diese Krankheitsdomäne vor. Außerdem können unter einer dauerhaften NSAID Einnahme gastrointestinale und kardiovaskuläre Toxizitäten auftreten, weshalb nur eine kurzzeitige Behandlung mit einer niedrigen Dosis angeraten wird (56). Aus diesem Grund können die NSAID bei Patienten mit Psoriasis Arthritis, die sehr häufig ausgeprägte Komorbiditäten aufweisen, nur sehr vorsichtig eingesetzt werden (21).

Ähnlich verhält es sich mit der Gabe von systemischen Glucocorticoiden. Wegen ihrer unerwünschten Nebenwirkungen sollte es ebenfalls immer das Ziel sein, diese nur sparsam und möglichst kurz zu verabreichen. Der systemische, dauerhafte Einsatz sollte in der Behandlung einer Psoriasis Arthritis generell keine entscheidende Rolle spielen. (56)

Die in der Therapieeskalation folgenden csDMARD können zur Behandlung der Symptome einer peripheren Arthritis eingesetzt werden. Für die Wirksamkeit bei Enthesitis, Daktylitis oder axialer Beteiligung liegt allerdings keine ausreichende Evidenz in der Psoriasis Arthritis, sondern lediglich in der Rheumatoiden Arthritis vor, weshalb sich diese Substanzklasse nur für Patienten ohne diese Manifestationen empfiehlt (38, 59-63). Das primär empfohlene MTX kann langfristig zu Hepatotoxizität führen. Die Wirksamkeit von anderen csDMARD außer MTX in Hinsicht auf eine Haut- oder Nagelbeteiligung ist im Vergleich zu den dort sehr gut wirksamen bDMARD heterogen. Aus diesen Gründen stellen die csDMARD für viele der Patienten (insbesondere mit schlechten prognostischen Faktoren, hoher Krankheitsaktivität und Hautbeteiligung) keine angemessene Therapieoption für die langfristige Behandlung dar. (56)

Im Gegensatz zu den zuvor genannten Substanzen verringern bDMARD als Dauertherapie eingenommen die Krankheitsaktivität der Psoriasis Arthritis, in dem sie gezielt in den Entzündungsprozess eingreifen. Sie mindern dadurch die auftretenden Schmerzen und

verzögern bzw. vermeiden die Gelenkzerstörung bestenfalls und erhalten so die Funktionalität des betroffenen Gelenkes.

In der Substanzklasse der bDMARD sind TNF-Inhibitoren die am häufigsten eingesetzten Präparate, nicht zuletzt aufgrund der im Vergleich zu anderen bDMARD relativ langen Marktverfügbarkeit und der damit einhergehenden gesammelten Erfahrungen in der Versorgungsrealität sowie einer robusten Datenlage. Allerdings sind auch die Herausforderungen aufgrund von Nichtansprechen, dem Wirkverlust über die Zeit, Unverträglichkeiten und unerwünschten Nebenwirkungen sowie nötigem Therapiewechsel inzwischen gut bekannt (64). Die Wirksamkeit der TNF-Inhibitoren hinsichtlich der Hautbeteiligung ist in direkt vergleichenden Studien niedriger als mit IL-12/23- und IL-17-Inhibitoren (56, 65-68). Zusätzlich ist zu beachten, dass der Einsatz der TNF-Inhibitoren Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab pegol bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz kontraindiziert ist (69-72). Auch der TNF-Inhibitor Etanercept sollte bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz nur mit Vorsicht angewendet werden (73). Die möglichen Nebenwirkungen, wie beispielsweise erhöhte Injektionsreaktionen bei Infliximab, können den Einsatz einschränken (74). Es gibt keine klare Empfehlung dazu, wie Patienten nach einem Nichtansprechen oder einer Unverträglichkeit eines TNF-Inhibitors behandelt werden sollen. Jedoch gibt es Hinweise in der Literatur, dass der Wechsel zu einem zweiten TNF-Inhibitor zu einem deutlich schlechteren Ansprechen im Vergleich zum erstmalig eingesetzten TNF-Inhibitor führt (56, 64, 75).

Die wenigen neben den TNF-Inhibitoren zugelassenen Therapien aus der Klasse der bDMARD eröffnen durch ihre andersartigen Wirkmechanismen neue Perspektiven für die Behandlung, wirken allerdings nicht bei allen Patienten langfristig und umfassend (64). Die Komorbiditäten der Patienten schränken den Einsatz bestimmter Medikamente ein. So werden die IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab zum Beispiel nicht für Patienten mit Psoriasis Arthritis und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen empfohlen (56). Teilweise werden in der klinischen Praxis weitere Medikamente supplementiert, wenn die Therapie in bestimmten Domänen nicht ausreichend effektiv ist. In einer beobachtenden Studie aus Kanada wurde beispielsweise festgestellt, dass Patienten mit einer Psoriasis Arthritis häufig zusätzlich zu ihrer bDMARD Therapie noch topische Arzneimittel erhielten (76).

Der einzige in Deutschland zur Behandlung der Psoriasis Arthritis zugelassene JAK-Inhibitor Tofacitinib wird von der EULAR in der Therapiesequenz erst nachfolgend zur ersten bDMARD Therapie empfohlen. Der Grund dafür ist unter anderem, dass Tofacitinib gemäß Zulassung nur in Kombination mit MTX gegeben werden darf (56, 77). Für diese Kombination gibt es neben den möglichen kumulierten Nebenwirkungen beider Präparate Warnhinweise sowie Rote-Hand-Briefe aufgrund des erhöhten Risikos von Lungenembolien und tödlich verlaufende Infektionen (77).

Insgesamt ist festzustellen, dass eine optimierte Therapie der Psoriasis Arthritis die besonders belastenden Komorbiditäten in den Krankheitsdomänen Haut, Enthesitis und Daktylitis so früh und langanhaltend wie möglich adressieren und die Gelenkdestruktionen verhindern kann. Aktuell verfügbaren Therapieoptionen können vor allem einzelne Krankheitsdomänen adäquat adressieren. Es besteht weiterhin ein ungedeckter medizinischer Bedarf für die Patienten, die

von mehreren Psoriasis Arthritis-assoziierten Erkrankungsdomänen betroffen sind und für die eine Optimierung bzw. der Erhalt ihrer langfristigen Alltagsfunktionalität und ihrer Lebensqualität nur mit solchen Therapieoptionen hinreichend gewährleistet werden kann, die einen holistischen patientenrelevanten Nutzen erzielen können.

Bezugnehmend auf das oberstes Therapieziel der Optimierung der Funktionalität und der Lebensqualität bei der Behandlung der Psoriasis Arthritis steht derzeit noch kein Präparat zur Verfügung, welches in der Breite die Krankheitsdomänen der Erkrankung gleich wirksam und langfristig adressiert. Die für die Behandlung der Psoriasis Arthritis zugelassenen Therapien bergen weiterhin Limitationen wie den Wirkverlust im Verlauf der Erkrankung, Nebenwirkungen oder Kontraindikationen (64). Diese können zu unzulänglichen Therapieversuchen und, damit verbunden, zu notwendigen Therapiewechseln führen, welche – zusätzlich zum Risiko von langfristigen und irreversiblen Schädigungen für die Patienten – sehr belastend sein können und zu einer Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität führen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die aktuell zugelassenen Therapieoptionen individuell und abhängig vom Patienten und dessen Krankheit einzusetzen sind und daher in der Versorgungspraxis nicht undifferenziert untereinander gleichgestellt werden können. Die Auswahl an Therapieoptionen für diejenigen Patienten, die bereits mit einem bDMARD behandelt wurden und aufgrund von Nicht-Ansprechen oder Unverträglichkeit die Therapie wechseln mussten, ist hierbei besonders eingeschränkt, da viele Patienten auf die zweite bDMARD Therapie deutlich schlechter ansprechen als auf den initialen Einsatz (64). Es gibt keine klare Evidenz zu der Frage, von welcher Behandlung diese Patienten am meisten profitieren würden (56).

Zufriedenheit von Patienten und Ärzten mit den vorhandenen Therapieoptionen

In einem multinationalen Survey (Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: MAPP) zur Patienten- sowie Ärztezufriedenheit in Nordamerika und Europa empfand über die Hälfte der Psoriasis Arthritis Patienten ihre Behandlung als belastend. Als häufigster Grund wurden auftretende unerwünschte Nebenwirkungen angegeben. Als Ursache für den Abbruch einer Therapie wurden sowohl bei csDMARD als auch bei bDMARD von den meisten Patienten eine unzureichende Wirksamkeit, bzw. ein Wirksamkeitsverlust oder eine Unverträglichkeit genannt. Rund 90 % der Patienten mit einer Psoriasis Arthritis gaben an, dass ein therapeutischer Bedarf für bessere Therapien zur Behandlung der Psoriasis Arthritis und der Plaque Psoriasis bestehe. Die Beteiligung der Haut als Krankheitsdomäne bei der Psoriasis Arthritis zeigte einen unverhältnismäßigen hohen Einfluss auf die Lebensqualität. (36) Rund 45 % der Patienten mit einer Psoriasis Arthritis berichteten, dass ihre Hautbeteiligung (am häufigsten symptomatisch in Form von Jucken, Schälungen, Rötungen und Schuppungen) mit Schmerzen verbunden sei (43). Klinische Studien weisen außerdem darauf hin, dass Patienten mit einer Psoriasis Arthritis häufig von einer schwereren Plaque Psoriasis Symptomatik betroffen sind als Patienten, die alleinig unter eine Plaque Psoriasis leiden (78, 79). Auch die EULAR Therapieempfehlungen betonen den signifikanten Einfluss der Hautbeteiligung auf die Lebensqualität der Patienten, insbesondere wenn die Haut gut sichtbar im Gesicht und an den Händen oder empfindlichen Stellen wie die Genitalien betroffen sind (56). Die für die involvierten (Fach-)Arztgruppen größten Herausforderungen in der Therapie der Patienten mit

Psoriasis Arthritis ist die Beteiligung mitunter vieler verschiedener Behandler aufgrund des Vorliegens von vielfältigen Komorbiditäten, aber auch die Unzufriedenheit und Unsicherheit der Patienten mit den verfügbaren Therapien (36, 80). Auch in einem von 2003 - 2011 ausschließlich in den USA durchgeführten Survey gaben 45,5 % der Patienten mit Psoriasis Arthritis an, dass sie unzufrieden mit ihrer Therapie seien (81).

Der MAPP-Survey bestätigt den Bedarf der Beteiligten nach verbesserten Therapieoptionen und unterstreicht die vorhandenen Therapieeinschränkungen. Die Notwendigkeit einer frühzeitigen Psoriasis Arthritis Diagnose wird hervorgehoben, um für die betroffenen Patienten eine adäquate Therapie bei einem Facharzt sicherstellen zu können. Besonders wichtig für Patienten ist eine langanhaltende Wirksamkeit, um die häufig auftretenden Therapiewechsel zu vermeiden und die Lebensqualität der Patienten langfristig zu verbessern. (36)

Therapeutischer Bedarf

Die Psoriasis Arthritis als heterogene und multifaktorielle, chronisch progrediente Erkrankung führt für die Patienten durch die vielfältigen entzündlichen Veränderungen zu schweren, die Alltagsfunktionalität einschränkenden physischen Beschwerden, die unzureichend behandelt zu einer dauerhaften und unwiderruflichen Schädigung der betroffenen Gelenke führen. Neben den körperlichen Belastungen tragen besonders die sichtbaren psoriatischen Hautläsionen, die oftmals in Verbindung mit einer Nagel-Psoriasis auftreten, in erheblichem Maße zu einer zusätzlichen psychischen Belastung der Patienten bei: Die daraus resultierende Stigmatisierung bedingt bei einer Vielzahl der Betroffenen einen Rückzug aus dem alltäglichen Leben und beeinflusst damit die Lebensqualität dieser Patienten nachhaltig. Forschungen zeigen in diesem Kontext, dass Angststörungen und Depressionen als Begleiterkrankung einer Psoriasis Arthritis bei mehr als jedem vierten, bzw. jedem zehnten Patienten diagnostiziert werden und damit häufiger als in der Gesamtbevölkerung auftreten. (33, 35, 82)

Um den irreversiblen Gelenkschäden entgegenzutreten ist eine frühzeitige Differentialdiagnostik sowie ein schnell initiiertes, die Ursache der Erkrankung adressierendes Therapieansatz angezeigt. Da eine Psoriasis Arthritis in der Regel zeitlich nach einer Plaque Psoriasis auftritt, ist bei Diagnose einer Plaque Psoriasis mit gleichzeitigem Verdacht auf eine Psoriasis Arthritis durch eine rasche zielgerichtete Therapieinitiation wertvolle Zeit zu gewinnen, um dem Patienten bereits vor einer konsiliarischen Beurteilung durch einen Rheumatologen eine bestmögliche, gelenkerhaltende Therapie zu ermöglichen (83). Gleichzeitig bedingt das zeitliche Auftreten nach einer Plaque Psoriasis, dass die Symptome der Hautbeteiligung häufig bereits schwerwiegend sind und in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden müssen (78, 79).

Um den therapeutischen Bedarf in Hinsicht auf medikamentöse Therapien zu decken, werden holistische Behandlungen benötigt, die alle Krankheitsdomänen und im Besonderen die Gesamtentzündung adressieren, sodass die angestrebten Therapieziele zur Optimierung der Funktionalität und Lebensqualität der Patienten und die Verhinderung der strukturellen Gelenkschädigungen erreicht werden können. Die Begleiterkrankungen der Psoriasis Arthritis müssen bei der Wahl der Behandlung der Patienten berücksichtigt werden. Aufgrund des

chronischen und individuellen Verlaufs der Erkrankung bedarf es weiterer medikamentöser Behandlungen, die diese Herausforderungen ausreichend erfüllen können.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Guselkumab

Die Therapie der Psoriasis Arthritis stellt die Behandler durch die komplexen Anforderungen, welche diese chronische, heterogen ausgeprägte Krankheit mit sich bringt, trotz der bereits vorliegenden Therapieoptionen noch immer vor große therapeutische Herausforderungen. Um die Therapietreue der Patienten langfristig sicherzustellen und so mit einer kontinuierlichen Therapie ihre Schmerzen und die Beeinträchtigungen ihre Lebensqualität zu minimieren, bedarf es einer sicheren Therapiealternative, die eine stabile Wirksamkeit in Kombination mit einem verlässlichen Sicherheitsprofil bietet, das Entzündungsgeschehen im grundlegenden Krankheitsprozess reduzieren und zudem bestmöglich die ebenfalls betroffenen weiteren Krankheitsdomänen adressieren kann.

Mit Guselkumab steht ein wirksames und sicheres Biologikum zur Verfügung, zu welchem es aufgrund der vorherigen Zulassung in der Plaque Psoriasis bereits Daten zur Langzeitwirkung, -sicherheit und -verträglichkeit sowie zur Wirksamkeit hinsichtlich der psoriatischen Hautbeteiligung gibt (84-86).

Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab beruhen auf dem Wirkprinzip des IL-23-Inhibitors: durch die Blockade eines frühen Schlüsselmechanismus in der Entzündungskaskade - bei dem das entzündungsfördernde Zytokin IL-23, das spezifisch an der Pathogenese der Psoriasis Arthritis und der Psoriasis beteiligt ist - wird diese neutralisiert. Hierdurch kann die Gesamtentzündung im Körper der Patienten reduziert und die krankheitstypischen Symptome können verhindert werden.

Bei Patienten, die erstmalig mit einem bDMARD behandelt werden, kann Guselkumab frühzeitig gegen die Symptomatik der Psoriasis Arthritis wirken und somit irreversible Langzeitschäden wie die Destruktion von Gelenken verhindern. Die Wirksamkeit in der Breite der Krankheitsdomänen entspricht dem Behandlungsziel für die Patienten. Durch eine Verbesserung von bedeutenden Krankheitsdomänen wie der Hautbeteiligung, Enthesitis, und Daktylitis wird die Lebensqualität der Patienten verbessert. Der Einfluss auf die Verbesserung der Gelenkfunktionalität als sehr belastender Faktor für die Lebensqualität und ist dabei besonders hervorzuheben. (87, 88)

Bei Patienten, die bereits mit einem bDMARD vorbehandelt wurden und auf dieses nicht angesprochen oder es nicht vertragen haben, gibt es nur wenige verbleibende Therapieoptionen. Guselkumab stellt auch bei diesen Patienten mit der kontinuierlich anhaltenden Wirksamkeit in allen Krankheitsdomänen eine bedeutende neue Therapiealternative dar. Als eines der wenigen bDMARD mit einer Zulassung für Plaque Psoriasis und Psoriasis Arthritis ist Guselkumab vor allem für die Patienten sehr wichtig, die trotz der vorhergehenden Behandlung mit einem bDMARD von einer ausgeprägten und sehr belastenden psoriatischen Hautbeteiligung betroffen sind.

Guselkumab ist in der Lage einen entscheidenden Beitrag zu einem verbesserten Therapieerfolg in der Behandlung von Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis sowohl für Patienten des

Teilanwendungsgebiets A, als auch Patienten des Teilanwendungsgebiets B zu leisten und ihre Lebensqualität deutlich und langfristig zu verbessern.

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 Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Psoriasis Arthritis in Deutschland wurde sowohl eine Routinedatenanalyse der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) (89) als auch eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Das genaue Vorgehen zur Informationsbeschaffung ist in Abschnitt 3.2.6. beschrieben.

Prävalenz der Psoriasis Arthritis

Zur Prävalenz der Psoriasis Arthritis steht nur in begrenztem Umfang Literatur zur Verfügung. In dieser bewegt sich der angegebene Wert der 1-Jahres Prävalenz der Psoriasis Arthritis für Deutschland zwischen 0,11 % und 0,30 % (90, 91). Ebenso liegen wenige publizierte Informationen mit einem validen methodischen Ansatz zur Darstellung der verschiedenen Vortherapien von Psoriasis Arthritis-Patienten vor. Um diesen Limitationen zu begegnen, wurde eine GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt. Die darin verwendete Methodik wird im Folgenden erläutert. Die Ergebnisse dieser Analyse werden abschließend mit Angaben aus identifizierten relevanten Literaturquellen abgeglichen. Es wird die 1-Jahres Prävalenz im Jahr 2019 ermittelt. Während die Inzidenz die Zahl der Neuerkrankungen in einem Zeitraum beziffert, schließt die 1-Jahres Prävalenz alle Patienten ein, die im Jahr 2019 eine Psoriasis Arthritis hatten, unabhängig vom Vorerkrankungszeitraum.

GKV-Routinedatenanalyse

Die dem vorliegenden Dossier zugrundeliegende Routinedatenanalyse (89) basiert auf den Versichertendaten des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef). Diese Forschungsdatenbank umfasst anonymisierte Abrechnungsdaten von rund sechs Millionen gesetzlich Versicherten aus etwa 60 verschiedenen Krankenkassen und enthält neben soziodemographischen Angaben auch Informationen zu Arzneimittelverschreibungen, ambulanten und stationären Behandlungen über einen Zeitraum von sechs aufeinanderfolgenden, longitudinal verknüpften Kalenderjahren. (92) Für die hier gegenständliche Analyse wird die für wissenschaftliche Forschungsprojekte angepasste Analytestichprobe verwendet, welche rund vier Millionen versicherte Personen umfasst und die deutsche Bevölkerung nach Alter and Geschlecht abbildet (Struktur von Alter und Geschlecht gemäß Statistischem Bundesamt).

Selektion der Population

Schritt 1: Diagnose Psoriasis Arthritis

Die Bestimmung der Zielpopulation erfolgt in drei Schritten. Im ersten Schritt werden aus der Grundgesamtheit (4.288.150 Patienten) der Forschungsdatenbank Patienten mit im Zeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2019 gemäß ICD-10-GM kodierter Psoriasis Arthritis Diagnose (ICD-10-GM: L40.5† + M07.0./M07.1./M07.2/M07.3.) selektiert. Hierbei werden alle Patienten berücksichtigt, die mindestens einen für die Psoriasis Arthritis relevanten Diagnosecode im ambulanten (gesicherte Diagnose) oder stationären Sektor (Haupt- oder Nebendiagnose) vorweisen. Aus dem ersten Analyseschritt ergeben sich 8.636 Patienten. Gemessen an der Grundgesamtheit der Patienten in der Datenbank ergibt sich damit eine Prävalenzrate der Psoriasis Arthritis von 0,2014 %. (89)

Schritt 2: Alter \geq 18 Jahre

Der zweite Schritt begrenzt die Population auf erwachsene Patienten mit Stichtag 01.01.2019. Dies führt zu der Limitation, dass Patienten, die erst im Laufe des Jahres 2019 das 18. Lebensjahr erreicht haben, ausgeschlossen werden, woraus sich das Potenzial einer geringen Unterschätzung der Prävalenz der erwachsenen Patienten mit aktiven Psoriasis Arthritis ergibt. Durch den zweiten Analyseschritt ergeben sich 8.616 Patienten. (89)

Schritt 3: Aktiv behandelte Patienten

Der dritte Schritt grenzt die Population auf die von der Zulassung abgedeckten Patienten ein. Gemäß Fachinformation und für das vorliegende Dossier ist Guselkumab zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit DMARD nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben (93). Daraus folgt, dass zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der relevanten Patientenpopulation das Vorliegen einer aktiven Psoriasis Arthritis erforderlich ist. Mangels einer spezifischen Kodierung für den Aktivitätszustand der Psoriasis Arthritis liegt der Routinedatenanalyse die Annahme zugrunde, dass sich Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis durch eine generelle Behandlungsbedürftigkeit auszeichnen. Operationalisiert wird diese Behandlungsbedürftigkeit in der vorliegenden Analyse durch den Erhalt von systemischen antirheumatischen Therapien. Abgebildet wird dieses Kriterium, indem Patienten zwischen dem 01.01.2019 und dem 31.12.2019 mindestens eine Verschreibung (Abgabedatum) einer systemischen antirheumatischen Therapie vorweisen müssen. Als systemische antirheumatische Therapie ist eine Behandlung mittels NSAID, csDMARD, PDE-4-Inhibitor, JAK-Inhibitor oder bDMARD definiert. Durch den dritten Analyseschritt ergeben sich 4.953 Patienten.

Tabelle 3-2 gibt eine Übersicht über die beschriebenen Analyseschritte zur Herleitung der Zielpopulation. (89)

Anteilig an der zugrundeliegenden Ausgangspopulation von 4.288.150 Patienten ergibt sich in der hier ausgeführten Analyse somit eine Prävalenz von 0,1155 % erwachsener Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis. Hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung (83.122.889, Stichtag: 30.06.2020) (94) bedeutet das eine Anzahl von 96.011 Patienten. Von diesen Patienten wiederum sind hochgerechnet 84.624 Mitglied der gesetzlichen Krankenversicherung (73.265.053 Versicherte, Stand September 2020) (95). (89, 96)

Die Prävalenzrate der Psoriasis Arthritis von 0,2014 % liegt im Rahmen anderer publizierter Werte für Deutschland, die zwischen 0,11 % und 0,30 % angegeben werden (90, 91). Etwas mehr als die Hälfte dieser Patienten werden systemisch behandelt und werden demnach als Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis eingestuft. Auch dieser Anteil entspricht in etwa den Angaben der Anteile der Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis unter all denjenigen Patienten mit einer Psoriasis Arthritis in Deutschland in den verfügbaren Publikationen (90) und in bisherigen Nutzenbewertungen (97, 98).

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

Tabelle 3-2: Operationalisierung der angewandten Analyse Kriterien zur Ermittlung von Prävalenz und Herleitung der Zielpopulation

Selektion	Beschreibung	Operationalisierung	
Alle Patienten der InGef Datenbank 01.01.2019 - 31.12.2019 (durchgehend versichert)			
Schritt 1	Diagnose Psoriasis Arthritis Alle Patienten mit einer Diagnose Psoriasis Arthritis innerhalb des Zeitraumes 01.01.2019 - 31.12.2019	ICD-10-GM: L40.5† +	M07.0./M07.1./M07.2/M07.3
Schritt 2	Alter ≥ 18 Jahre Patienten ≥ 18 Jahre im Quartal des Indexzeitpunktes	Indexzeitpunkt	Erstmalige Psoriasis Arthritis Diagnose
Schritt 3	Aktiv behandelte Patienten Alle Patienten ≥ 18 Jahre mit einer Verordnung einer systemischen antirheumatischen Behandlung innerhalb des Zeitraumes 01.01.2019 - 31.12.2019	<u>DMARD</u> Abatacept Adalimumab Apremilast Certolizumab pegol Kortikosteroide Etanercept Golimumab Infliximab Ixekizumab Leflunomid MTX NSAID Secukinumab Sulfasalazin Tofacitinib Ustekinumab	<u>ATC-Code</u> L04AA24 L04AB04 L04AA32 L04AB05 H02A / H02B L04AB01 L04AB06 L04AB02 L04AC13 L04AA13 L04AX03 / M01CX01 M01A L04AC10 A07EC01 / M01CX02 L04AA29 L04AC05
<u>Abkürzungen:</u> ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem, DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; ICD: International Classification of Diseases; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH; MTX: Methotrexat; NSAID: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug			

Inzidenz der Psoriasis Arthritis in Deutschland

Hinsichtlich der Inzidenz der Psoriasis Arthritis lassen sich keine Quellen identifizieren, die eine spezifische Bestimmung für die deutsche Gesamtbevölkerung zulassen. Demgegenüber lassen sich durch eine orientierende Literaturrecherche epidemiologische Kennziffern aus anderen europäischen Ländern identifizieren. Tabelle 3-3 gibt eine Übersicht zu den identifizierten Quellen, aus denen sich Inzidenzraten in europäischen Ländern extrahieren lassen. Da keine Erkenntnisse vorliegen, dass Inzidenzraten aus anderen europäischen Ländern nicht mit denen in Deutschland vergleichbar sind, wird im Weiteren die aus der identifizierten europäischen Literatur berechnete Spanne auf Deutschland übertragen.

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

Quelle	Land	Zeitraum	Alter Population	Inzidenz (%)
Kaipiainen-Seppänen 1996 (99)	Finnland	1990	≥16	0,006
Söderlin 2002 (99)	Schweden	1999 - 2000	≥16	0,008
Alamanos 2003 (101)	Griechenland	1982 - 2001	≥16	0,003
Savolainen 2003 (102)	Finnland	2000	≥16	0,023
Nossent 2009 (102)	Norwegen	1978 - 1996	≥16	0,0069
Hanova 2010 (103)	Tschechische Republik	2002 - 2003	≥16	0,0036
Hoff 2015 (104)	Norwegen	2006 - 2008	≥20	0,0413

Die Inzidenz der Psoriasis Arthritis variiert in den identifizierten Quellen zwischen 0,003 % und 0,0413 %. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020 (83.122.889, Stichtag: 30.06.2020) (94) werden demnach 2.494 bis 34.330 Patienten neu mit einer Psoriasis Arthritis diagnostiziert werden.

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.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Die Entwicklung der Prävalenz und der Inzidenz der Psoriasis Arthritis hängt mit der Entwicklung der Inzidenz und der Prävalenz der Plaque Psoriasis zusammen, da fast alle Patienten mit einer Psoriasis Arthritis ebenfalls an einer Plaque Psoriasis erkrankt sind (105) und die Psoriasis Arthritis im zeitlichen Verlauf nach dieser eintritt (11). Bei einer Steigerung der Inzidenz und Prävalenz der Plaque Psoriasis ist auch mit einer Steigerung der Inzidenz und Prävalenz der Psoriasis Arthritis zu rechnen.

Aus der zuvor vorgestellten GKV-Routinedatenanalyse können, analog zum beschriebenen Vorgehen, die jeweiligen Prävalenzraten für erwachsene Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis für die Jahre 2015 bis 2019 extrahiert werden. Aus dieser Auswertung ergibt sich

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

insgesamt eine steigende Prävalenzrate für die aktive Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten in der deutschen Bevölkerung. Auf dieser Grundlage werden in den folgenden fünf Jahren ebenfalls steigende Prävalenzraten erwartet. Die jährliche Steigerung der Prävalenzrate wird aus dem Mittel der Steigerungen der Prävalenzraten aus den Jahren 2015 bis 2019 berechnet. Im Mittel ergibt sich eine jährliche relative Änderung von 8,036 % (96). Hiervon abgeleitet wird die gleiche Entwicklung für die Inzidenz der aktiven Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten angenommen. (89)

Tabelle 3-4: Entwicklung der Prävalenz der aktiven Psoriasis Arthritis bis zum Jahr 2024

Jahr	Bevölkerung in Deutschland in Millionen Einwohnern	1-Jahres Prävalenz
2015	82.175.700	0,0848 %
2016	82.521.700	0,0912 %
2017	82.792.400	0,0995 %
2018	83.019.200	0,1073 %
2019	83.166.711	0,1155 %
2020	83.122.889	0,1248 % ^b
2021	83.495.000 ^a	0,1348 % ^b
2022	83.591.000 ^a	0,1456 % ^b
2023	83.654.000 ^a	0,1574 % ^b
2024	83.682.000 ^a	0,1700 % ^b

a: Vorausberechneter Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes, Annahme Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat
b: Die Prognose der für den Anteil der prävalenten Patienten in den Jahren 2020 bis 2025 wird mit der Fortschreibung der mittleren Veränderungsrate aus den Jahren 2015 bis 2019 berechnet
Quelle: (94, 107)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (89)

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)
Guselkumab (Tremfya) ^a	20.017 - 40.802	17.643 - 35.963
<i>Teilanwendungsgebiet A:</i> Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	5.690 - 26.475	5.015 - 23.335
<i>Teilanwendungsgebiet B:</i> Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	14.327	12.628
a: Alle erwachsenen Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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.

Aufbauend auf den ersten drei Analyseschritten, die in Abschnitt 3.2.3. aufgezeigt werden, wird mit der beschriebenen GKV-Routinedatenanalyse die Zielpopulation von Guselkumab innerhalb der erwachsenen Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis eingeschränkt. (89)

Schritt 4: Behandlung mit bDMARD

Der vierte Schritt grenzt die erwachsenen Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis (Ergebnis von Schritt 3) auf diejenigen Patienten ein, die eine für die Psoriasis Arthritis spezifische Therapie mit einem bDMARD erhalten haben. Es wird für diese Analyse die Annahme getroffen, das gemäß der Zulassung der bDMARD nur Patienten mit diesen Therapien behandelt werden, die auf eine zuvor erhaltene csDMARD Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die zur Behandlung einer aktiven Psoriasis zugelassen bDMARD können der Tabelle Tabelle 3-6 entnommen werden und werden in der Analyse über die Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC) Klassifikation sowie die Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Kodierung identifiziert (Schritt 4: 2.156 Patienten). (89)

Tabelle 3-6: Operationalisierung des vierten Analyseschrittes (89)

Selektion	Beschreibung	Operationalisierung	
Schritt 4	Alle Patienten mit einer bDMARD Verordnung innerhalb des Zeitraumes 01.01.2019 - 31.12.2019	<u>bDMARD</u>	<u>ATC-Code</u>
		Abatacept	L04AA24
		Adalimumab	L04AB04
		Certolizumab pegol	L04AB05
		Etanercept	L04AB01
		Golimumab	L04AB06
		Infliximab	L04AB02
		Ixekizumab	L04AC13
		Secukinumab	L04AC10
		Ustekinumab	L04AC05
<u>Abkürzungen</u> ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; bDMARD: krankheitsmodifizierende biologischen Antirheumatika			

Schritt 5: Diagnose + Verordnung im selben Quartal

Der fünfte Schritt grenzt die Population auf die Patienten ein, die mit dem im vierten Schritt identifiziertem bDMARD für eine Psoriasis Arthritis behandelt werden. Dafür werden alle Patienten eingeschlossen, die eine quartalsgleiche Diagnose einer Psoriasis Arthritis und eine Verschreibung eines für die Psoriasis Arthritis zugelassenen bDMARD (Abgabedatum) aufweisen. Dieser Schritt dient zur Sicherstellung, dass die Behandlung mit einem bDMARD nicht für etwaige Komorbiditäten, sondern für die Psoriasis Arthritis selbst erfolgte. Die Diagnose wird wie in Schritt 1 über eine ambulant gesicherte oder stationäre Haupt- oder Nebendiagnose und die Therapie entsprechend des vierten Selektionsschrittes über die ATC- und OPS-Kodierungen identifiziert. Die erste im Jahr 2019 zu beobachtende Verschreibung (Abgabedatum) eines Psoriasis Arthritis-spezifischen bDMARD, bei der im gleichen Quartal eine Psoriasis Arthritis Diagnose kodiert wird, bestimmt das Indexereignis, das entsprechende Indexdatum sowie das Indexquartal. Zur Validierung der ambulanten Psoriasis Arthritis-Diagnose wird zusätzlich die Erfüllung des M2Q (mindestens zwei Quartale) Kriteriums geprüft. Das M2Q Kriterium gilt als erfüllt, wenn mindestens zwei ambulante gesicherte Diagnosen aus unterschiedlichen Quartalen innerhalb eines Zeitraums von vier Quartalen vorliegen (108). Dabei werden neben den Quartalen des Beobachtungszeitraums (2019) auch die angrenzenden Quartale im Vorbeobachtungszeitraum (2018) betrachtet. Zwei ambulante gesicherte Diagnosen der Psoriasis Arthritis von zwei unterschiedlichen Fachärzten im selben Quartal werden in dieser Analyse ebenfalls als Erfüllung des M2Q Kriteriums gezählt (Schritt 5: 2.073 Patienten). (89)

Schritt 6: Durchgehende Beobachtbarkeit

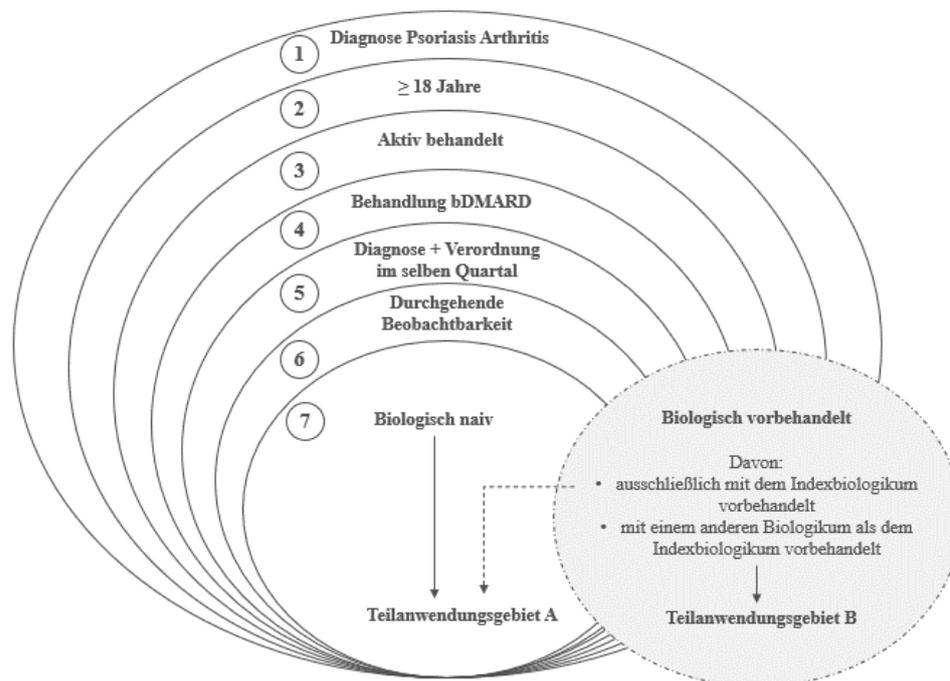
Der sechste Schritt schließt die Patienten mit einer durchgängigen Beobachtbarkeit in der InGef-Forschungsdatenbank ein. Auf Grund des Vorbeobachtungszeitraums vom 01.01.2014 bis 31.12.2018 und der 1-Jahres Prävalenzbeobachtung vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 mussten Patienten somit vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2019 durchgehend versichert sein (Schritt 6:

1.592 Patienten). Der Vorbeobachtungszeitraum ist notwendig, um die Vorbehandlungen der im Jahr 2019 prävalenten Patienten identifizieren zu können. Die Grundgesamtheit der durchgängig beobachtbaren Versicherten in der InGef Datenbank beträgt 3.243.321 Individuen.

Schritt 7: Unterteilung in biologisch naive und biologisch vorbehandelte Patienten

Um die Zielpopulation in die vom G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Teilanwendungsgebiete zu stratifizieren, werden die Patienten nach ihrer Vorbehandlung im Vorbeobachtungszeitraum differenziert. Es werden die Patienten identifiziert, die im Vorbeobachtungszeitraum keine Behandlung mit einem bDMARD erhalten haben, sowie diejenigen Patienten, die im Vorbeobachtungszeitraum bereits mit einem bDMARD behandelt wurden. Dabei wird unterschieden, ob die Patienten im Vorbeobachtungszeitraum ausschließlich mit dem Indexbiologikum (dem Biologikum, welches zum Indexzeitpunkt in 2019 verschrieben wurde) behandelt wurden oder ob sie mit einem weiteren Biologikum als dem Indexbiologikum behandelt wurden. Es wird für die Analyse die Annahme getroffen, dass nur diejenigen Patienten mit einem zweiten bDMARD behandelt werden, die auf eine vorhergehende Therapie mit einem bDMARD nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben. (89)

Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur GKV-Routinedatenanalyse und Bestimmung der Zielpopulation (89)



Zuordnung zu Teilanwendungsgebiet A

Patienten, die im Vorbeobachtungszeitraum keine weitere Psoriasis Arthritis-spezifische bDMARD Verschreibung (Abgabedatum) aufweisen, werden zum Indexereignis als biologisch naive Patienten definiert (222 Patienten). (89)

Darüber hinaus werden diejenigen Patienten identifiziert, die im Vorbeobachtungszeitraum ausschließlich das gleiche Biologikum wie zum Indexereignis erhalten haben (811 Patienten).

Da diese Patienten also bereits vor dem Beobachtungszeitraum ein Biologikum bekommen haben, gelten sie für das Indexjahr 2019 nicht mehr als biologisch naiv und sind demnach auch nicht dem Teilanwendungsgebiet A zuzuordnen. Allerdings sprechen diese Patienten auf das Indexbiologikum zum Analysezeitpunkt noch an und erfüllen somit nicht das Kriterium des Teilanwendungsgebiets B „auf ein bDMARD nicht angesprochen oder dieses nicht vertragen“ zu haben. Würde der Vorbeobachtungszeitraum weiter als ein Jahr gefasst, würden diese Patienten bei einem genügend großen Zeitraum in das Teilanwendungsgebiet A fallen. Um diese Patienten zu berücksichtigen, wird die Größe der Zielpopulation des Teilanwendungsgebietes A deshalb als Spanne angegeben. Es ergibt sich unter Berücksichtigung der Unsicherheit eine Spanne von 222 - 1.033 Patienten. Um die Anzahl der Patienten, die im Vorbeobachtungszeitraum bereits mit dem Indexbiologikum behandelt wurden, wird das Teilanwendungsgebiet A in der oberen Spanne für die 1-Jahres-Prävalenz demnach potenziell überschätzt.

Zuordnung zu Teilanwendungsgebiet B

Patienten gelten als biologisch vorbehandelt, wenn sie im Vorbeobachtungszeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2018 und dem individuellen Indexereignis (erste Psoriasis Arthritis spezifische Verschreibung eines bDMARD mit quartalsgleicher Psoriasis Arthritis Diagnose) im Jahr 2019 mit einem anderen für die Psoriasis Arthritis zugelassenen Wirkstoff als zum Indexereignis, identifiziert über die ATC- und OPS-Kodierung (entsprechend Schritt 4), behandelt wurden (Teilanwendungsgebiet B, 559 Patienten). (89)

Hochrechnung der Ergebnisse auf die Gesamt-Patientenanzahl in der GKV

Die in der InGef Forschungsdatenbank verfügbare, vom 01.01.2014 bis 31.12.2019 durchgehend versicherten Grundgesamtheit beträgt 3.243.321 Patienten. Die Hochrechnung dieser Ergebnisse zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation unterteilt nach Teilanwendungsgebiet A und B erfolgt auf Basis des Bevölkerungsstands gemäß den Veröffentlichungen des statistischen Bundesamts (83.122.889, Stichtag: 30.06.2020) (94). Die Hochrechnung der Ergebnisse zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt anhand der Gesamt-Patientenanzahl in der GKV, (73.265.053, Stand: September 2020) (95). Es wurden jeweils die aktuellsten verfügbaren Angaben verwendet. Es wird davon ausgegangen, dass die Prävalenzraten der GKV-Routinedatenanalyse von 2019 auf das Jahr 2020 übertragen werden können. Die tatsächlichen Prävalenzraten für das Jahr 2020 können durch GKV-Routinedaten erst im September 2021 berechnet werden. (89)

Es ergeben sich daher für die Zielpopulation von Guselkumab im Teilanwendungsgebiet A 5.690 - 26.475 Patienten und im Teilanwendungsgebiet B 14.327 Patienten. Die Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation beträgt im Teilanwendungsgebiet A 5.015 - 23.335 Patienten und im Teilanwendungsgebiet B 12.628 Patienten (96).

Tabelle 3-7: Patientenzahlen der Analyseschritte 1 - 7 der GKV-Routinedatenanalyse (89)

Selektion	Beschreibung	Patientenanzahl
Alle Patienten der InGef Datenbank 01.01.2014 - 31.12.2019 (durchgehend versichert)		3.243.321
Schritt 1	Diagnose Psoriasis Arthritis Alle Patienten mit einer Diagnose Psoriasis Arthritis (ICD-10-GM: L40.5† + M07.0./M07.1./M07.2/M07.3.) innerhalb des Zeitraumes 01.01.2014 - 31.12.2019	8.636
Schritt 2	Alter ≥ 18 Jahre Patienten über ≥18 Jahre im Quartal des Indexzeitpunktes	8.616
Schritt 3	Aktiv behandelte Patienten Alle Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis definiert mittels Verordnung einer systemischen antirheumatischen Therapie* innerhalb des Zeitraumes 01.01.2014 - 31.12.2019 (*Abatacept, Adalimumab, Apremilast, Certolizumab pegol, Kortikosteroide, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Ixekizumab, Leflunomid, MTX, NSAID, Secukinumab, Sulfasalazin, Tofacitinib, Ustekinumab)	4.953
Schritt 4	Behandlung mit bDMARD Alle Patienten mit einer bDMARD* Verordnung innerhalb des Zeitraumes 01.01.2014 - 31.12.2019 (*Abatacept, Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab)	2.156
Schritt 5	Diagnose + Verordnung im selben Quartal Alle Patienten mit einer Psoriasis Arthritis Diagnose und einer bDMARD Verordnung im selben Quartal	2.073
Schritt 6	Durchgehende Beobachtbarkeit Alle Patienten, die zwischen dem 01.01.2014 und dem 31.12.2019 kontinuierlich in der InGef Datenbank versichert waren	1.592
Schritt 7	Unterteilung in biologisch naive und biologisch vorbehandelte Patienten Biologisch-naive Patienten zum individuellen Indexzeitpunkt (Ausschluss aller Patienten mit einer bDMARD Verordnung von einem anderen in der Psoriasis Arthritis zugelassenen Präparat - auch bei nicht Psoriasis Arthritis spezifischen Dosierungen - im Vorbeobachtungszeitraum als zum Indexereignis)	Teilanwendungsgebiet A: 222 - 1.033 Patienten Teilanwendungsgebiet B: 559 Patienten
<u>Abkürzungen:</u> bDMARD: biologic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; ICD: International Classification of Diseases; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH; MTX: Methotrexat; NSAID: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug		

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

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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
Guselkumab	<i>Teilanwendungsgebiet A:</i> Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben		5.015 - 23.335
	mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis.	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen	502 - 8.147
	ohne mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis.	Zusatznutzen nicht belegt	4.513 - 15.168
	<i>Teilanwendungsgebiet B:</i> Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.		Zusatznutzen nicht belegt
<u>Abkürzungen:</u> bDMARD: biologic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 0 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Guselkumab in der Psoriasis Arthritis wurde in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

Für das Teilanwendungsgebiet A liegt ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen für die Teilpopulation an Patienten vor, die neben der aktiven Psoriasis Arthritis auch an einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis erkrankt sind (vgl. Modul 4A, Abschnitt 4.4.3).

Der in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 präsentierten GKV-Routinedatenanalyse (89) kann entnommen werden, dass 84 % der Zielpopulation (operationalisiert als Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis, die auf ein konventionelles DMARD nicht angesprochen oder dieses nicht vertragen haben) neben der Psoriasis Arthritis auch eine Plaque Psoriasis-Diagnose kodiert bekommen haben. Aus der Analyse ist zusätzlich ersichtlich, dass auch Patienten ohne eine Plaque Psoriasis-Diagnose dokumentierte Facharztbesuche beim Dermatologen aufweisen. Dies legt die Vermutung nahe, dass auch diese Patienten von einer psoriatischen Symptomatik betroffen sind. In der Fachliteratur finden sich ähnliche Angaben dazu, die die Annahme noch zusätzlich untermauern, dass fast alle Patienten (85 % - 94 %) mit einer Psoriasis Arthritis ebenfalls an einer nicht näher spezifizierten Plaque Psoriasis erkrankt sind (105). Der Anteil der Patienten mit Psoriasis Arthritis, die zudem an einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis erkrankt sind, liegt in der Literatur bei etwa 27 % - 48 % (3, 109, 110), als Mittel wird ein Wert von 35 % angenommen. In der zuvor beschriebenen GKV-Routinedatenanalyse (vgl. Kapitel 3.2.3 und 3.2.4) aus dem Jahr 2019 liegt dieser Anteil bei 10 %. (89) Da in diesem Jahr die ICD-10 Kodierung einer Plaque Psoriasis mit dem Schweregrad „mittelschwer bis schwer“ (L40.7!) in Deutschland erstmalig möglich war, ist eine regelhafte Anwendung dieses neuen ICD-10 Codes nicht zu erwarten und es ist demnach von einer Unterschätzung des tatsächlichen Wertes auszugehen. Um der Unsicherheit zu begegnen, wird auch dieser Anteil in einer Spanne angegeben. Mit den Anteilen von 10 % bis 35 %, angewendet auf die in Kapitel 3.2.4 ermittelten Anzahl an Patienten im Teilanwendungsgebiet A ergibt sich eine Spanne von **502 bis 8.147 Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis**, für die ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** vorliegt (96).

Für das Teilanwendungsgebiet B kann für das gesamte Anwendungsgebiet eine Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet werden (vgl. Modul 4B, Abschnitt 4.4.3). Damit beträgt die Anzahl an Patienten in der GKV, für die **kein Zusatznutzen** belegt ist, **12.628 Patienten** (96).

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.

Um die zu Erkrankung Psoriasis Arthritis und die Zielpopulation zu charakterisieren, wurden für die Informationsbeschaffung des Abschnitts 3.2.1 sowohl medizinische Handbücher, internationale Leitlinien sowie Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen. Für die Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in 3.2.2 wurden zusätzlich die Fachinformationen der erwähnten Arzneimittel sowie relevante zugehörige wissenschaftliche Publikationen zugrunde gelegt.

Für den Abschnitt 3.2.3 wurde jeweils eine orientierende Literaturrecherche für die Prävalenz und die Inzidenz des zu bewertenden Anwendungsgebiets durchgeführt. Um die Prävalenz zu bestimmen, wurde diese mit den Suchbegriffen „Prevalence“ verknüpft mit „Psoriasis Arthritis“ und den jeweiligen Synonymen, deutschen Übersetzungen und Abkürzungen mit Datenbank-adaptierten Suchstrategien in MEDLINE und Embase durchgeführt. Zudem wurden die Quellen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Prävalenz der Psoriasis Arthritis gesichtet und eine Recherche auf der Webseite des G-BA durchgeführt. Mit den Filtern „Krankheiten des Muskel-Skelett Systems“, „Verfahrensstand abgeschlossen“ und einem anschließenden Screening wurden alle bisherigen Verfahren der Psoriasis Arthritis identifiziert und deren Vorgehensweisen evaluiert. Auf Grund der starken Schwankungen der Prävalenzangaben in der Literatur und der fehlenden Informationen zur Aktivität der Psoriasis Arthritis sowie der Einteilung in die beiden vorliegenden Anwendungsgebiete wurde eine GKV-Routinedatenanalyse mit Versichertendaten aus der InGef Datenbank durchgeführt. Um die Inzidenz zu bestimmen, wurde eine orientierende Literaturrecherche mit den Suchbegriffen „Incidence“ verknüpft mit „Psoriasis Arthritis“ und den jeweiligen Synonymen, deutschen Übersetzungen und Abkürzungen mit Datenbank-adaptierten Suchstrategien in MEDLINE und Embase durchgeführt. Die identifizierten Quellen werden in Abschnitt 3.2.3 dargestellt und auf Grund der Unsicherheiten in Form einer Spanne präsentiert. Um den Anteil der GKV-Patienten für das Jahr 2020 zu bestimmen, wurde auf die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung (94) sowie auf die Ergebnisse der GKV-Statistik, veröffentlicht durch das Bundesgesundheitsministerium (95), zurückgegriffen. Die Berechnungsschritte können der Analyse des pharmazeutischen Unternehmers entnommen werden (96).

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. Wassmann K. *Rheumatoid Arthritis and Psoriasis*. Ann Rheum Dis. 1949;8(1):70-71.
2. Ellis TL, Rolleston HD. *Arthritis associated with Psoriasis*. Proc R Soc Med. 1914;7(Clin Sect):153-154.
3. Eder L, Chandran V, Pellet F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, et al. *Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis*. Ann Rheum Dis. 2012;71(1):50-55.
4. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, et al. *German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data*. J Dtsch Dermatol Ges. 2014;12(1):48-57.
5. Hile G, Kahlenberg JM, Gudjonsson JE. *Recent genetic advances in innate immunity of psoriatic arthritis*. Clin Immunol. 2020;214:108405.
6. Zink A, Thiele K, Huscher D, Listing J, Sieper J, Krause A, et al. *Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. J Rheumatol. 2006;33(1):86-90.
7. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, Gislason GH, Gottlieb AB, Coates LC, et al. *Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study*. Ann Rheum Dis. 2017;76(9):1591-1597.
8. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. *Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome*. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-17.
9. Lloyd P, Ryan C, Menter A. *Psoriatic arthritis: an update*. Arthritis. 2012;2012:176298.
10. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. *Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review*. J Rheumatol. 2008;35(7):1354-1358.
11. Amherd-Hoekstra A, Näher H, Lorenz HM, Enk AH. *Psoriatic arthritis: a review*. J Dtsch Dermatol Ges. 2010;8(5):332-339.
12. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, Tejasvi T, Das S, Kang HM, et al. *Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture*. Am J Hum Genet. 2015;97(6):816-836.
13. Cauza E, Dunky A. *[Psoriatic arthritis]*. Wien Med Wochenschr. 2006;156(21-22):587-595.

14. Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J, et al. *A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci*. PLoS Genet. 2008;4(3):e1000041.
15. Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, Pellett FJ, Shanmugarajah S, Toloza SM, et al. *Familial aggregation of psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis. 2009;68(5):664-667.
16. Radtke M, Mössner R, Augustin M, Reich K. *Psoriasis Arthritis: Klinik, Pathogenese und Diagnostik*. Der Deutsche Dermatologe. 2007(5):2-8.
17. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. *Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study*. Ann Rheum Dis. 2012;71(8):1273-1277.
18. Ogdie A, Gelfand JM. *Clinical Risk Factors for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients with Psoriasis: A Review of Available Evidence*. Curr Rheumatol Rep. 2015;17(10):64.
19. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, et al. *The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study*. Arthritis Rheumatol. 2016;68(4):915-923.
20. Veale DJ, Fearon U. *The pathogenesis of psoriatic arthritis*. Lancet. 2018;391(10136):2273-2284.
21. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics*. J Am Acad Dermatol. 2008;58(5):851-864.
22. Mease P, Goffe BS. *Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis*. J Am Acad Dermatol. 2005;52(1):1-19.
23. Fredriksson T, Pettersson U. *Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid*. Dermatologica. 1978;157(4):238-244.
24. Boehncke WH, Schön MP. *Psoriasis*. Lancet. 2015;386(9997):983-994.
25. Christophers E, Mrowietz U. *Psoriasis - ein vielgestaltiges Krankheitsbild*. Dtsch Arztebl. 1999;96(36):A-2220-2226.
26. Radtke MA, Beikert FC, Augustin M. *Nail psoriasis - a treatment challenge*. J Dtsch Dermatol Ges. 2013;11(3):203-219; quiz 220.
27. Rich P, Scher RK. *Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis*. J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):206-212.
28. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. *Nail involvement in psoriatic arthritis*. Reumatologia. 2017;55(3):131-135.
29. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. *The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective*. P t. 2010;35(12):680-689.

30. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcchia M, Grassi W. *The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people*. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:25.
31. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F, et al. *Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis*. J Rheumatol. 2001;28(1):138-143.
32. Boehncke WH, Boehncke S. *Cardiovascular mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: epidemiology, pathomechanisms, therapeutic implications, and perspectives*. Curr Rheumatol Rep. 2012;14(4):343-348.
33. Freire M, Rodríguez J, Möller I, Valcárcel A, Tornero C, Díaz G, et al. *[Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with psoriatic arthritis attending rheumatology clinics]*. Reumatol Clin. 2011;7(1):20-26.
34. Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis. 2007;66(7):936-939.
35. Husni ME, Merola JF, Davin S. *The psychosocial burden of psoriatic arthritis*. Semin Arthritis Rheum. 2017;47(3):351-360.
36. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. *Psoriatic Arthritis and Burden of Disease: Patient Perspectives from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPPS) Survey*. Rheumatol Ther. 2016;3(1):91-102.
37. Boehncke WH, Menter A. *Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis*. Am J Clin Dermatol. 2013;14(5):377-388.
38. Mease PJ, Armstrong AW. *Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis*. Drugs. 2014;74(4):423-441.
39. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, Raychaudhuri SK, Mavarakis E. *Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies*. Journal of Autoimmunity. 2017;76:21-37.
40. Betteridge N, Boehncke WH, Bundy C, Gossec L, Gratacós J, Augustin M. *Promoting patient-centred care in psoriatic arthritis: a multidisciplinary European perspective on improving the patient experience*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(4):576-585.
41. Köhm M, Behrens F. *[Diagnosis and therapy of early psoriatic arthritis]*. Z Rheumatol. 2012;71(1):46-52.
42. Härle P, Hartung W, Lehmann P, Ehrenstein B, Schneider N, Müller H, et al. *[Detection of psoriasis arthritis with the GEPARD patient questionnaire in a dermatologic outpatient setting]*. Z Rheumatol. 2010;69(2):157-160, 162-153.
43. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. *Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-*

- based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey*. J Am Acad Dermatol. 2014;70(5):871-881.e871-830.
44. AWMF. *S3-Leitlinie 013-001, „Therapie der Psoriasis vulgaris“*. Stand:10/2017 2017 [12.05.2020]. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.
45. Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, Ballina Garcia J, Riestra Noriega JL, Lopez Larrea C. *Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients*. Br J Rheumatol. 1991;30(4):245-250.
46. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. *Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients*. Q J Med. 1987;62(238):127-141.
47. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. *A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience*. Rheumatology (Oxford). 2003;42(12):1460-1468.
48. DIMDI. *ICD-10-GM Version 2020. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision. German Modification. Version 2020. Mit Aktualisierungen vom 01.11.2019, 13.02.2020, 23.03.2020, 25.05.2020 und vom 11.11.2020 2020* [17.11.2020]. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/>.
49. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. *Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study*. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665-2673.
50. Zlatkovic-Svenda M, Kerimovic-Morina D, Stojanovic RM. *Psoriatic arthritis classification criteria: Moll and Wright, ESSG and CASPAR -- a comparative study*. Acta Reumatol Port. 2013;38(3):172-178.
51. Gladman DD, Farewell VT. *Progression in psoriatic arthritis: role of time varying clinical indicators*. J Rheumatol. 1999;26(11):2409-2413.
52. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinturé-Eguren T, López-Lagunas I. *A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis. 2003;62(1):68-70.
53. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, et al. *Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2*. Arthritis Rheum. 2007;56(8):2698-2707.
54. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. *Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity?* Ann Rheum Dis. 2005;64(2):188-190.
55. Köhm M, Behrens F. *Aktuelle Therapie der Psoriasisarthritis*. Aktuelle Rheumatologie. 2019;44(05):339-344.

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

56. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. *EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update*. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):700-712.
57. Gudu T, Gossec L. *Quality of life in psoriatic arthritis*. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(5):405-417.
58. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis*. Arthritis Rheumatol. 2016;68(5):1060-1071.
59. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. *Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort*. J Rheumatol. 2008;35(3):469-471.
60. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. *Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study*. Arthritis Rheum. 1996;39(12):2013-2020.
61. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. *Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial*. Arthritis Rheum. 2004;50(6):1939-1950.
62. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. *A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis*. Rheumatology (Oxford). 2012;51(8):1368-1377.
63. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, et al. *A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis*. J Rheumatol. 2001;28(10):2274-2282.
64. Costa L, Perricone C, Chimenti MS, Del Puente A, Caso P, Peluso R, et al. *Switching Between Biological Treatments in Psoriatic Arthritis: A Review of the Evidence*. Drugs R D. 2017;17(4):509-522.
65. Cush JJ. *Unusual toxicities with TNF inhibition: heart failure and drug-induced lupus*. Clin Exp Rheumatol. 2004;22(5 Suppl 35):S141-147.
66. Deepak P, Stobaugh DJ, Ehrenpreis ED. *Infectious complications of TNF- α inhibitor monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in inflammatory bowel disease: analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*. J Gastrointest Liver Dis. 2013;22(3):269-276.
67. Ruderman EM. *Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs*. Rheumatology (Oxford). 2012;51 Suppl 6:vi37-43.
68. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. *Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview*. Cochrane Database Syst Rev. 2011;2011(2):Cd008794.

69. Janssen Biologics B.V. *Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: September 2019* 2019 [12.05.2020]. www.fachinfo.de.
70. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand: November 2019* 2019 [12.05.2020]. www.fachinfo.de.
71. MSD SHARP & DOHME GMBH. *Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze Stand: April 2019* 2019 [12.05.2020]. www.fachinfo.de.
72. UCB Pharma S.A. *Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Februar 2020* 2020 [12.05.2020]. www.fachinfo.de.
73. Pfizer Europe MA EEIG. *Fachinformation Enbrel® 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze Stand: November 2019* 2019 [12.05.2020]. www.fachinfo.de.
74. Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, Crowley JJ, Guenther LC, Gooderham M, et al. *A Head-to-Head Comparison of Ixekizumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 24-Week Efficacy and Safety Results from a Randomised, Double-Blinded Trial*. Br J Dermatol. 2020.
75. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Kalstad S, Rødevand E, et al. *Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study*. Ann Rheum Dis. 2013;72(11):1840-1844.
76. Gulliver WP, Randell S, Gulliver S, Gregory V, Nagle S, Chambenoit O. *Biologic Therapy Utilization in Patients With Moderate to Severe Psoriasis and Psoriatic Arthritis: An Observational Summary of Biologic Therapy Use in a Clinical Setting*. J Cutan Med Surg. 2018;22(6):567-576.
77. Pfizer Europe MA EEIG. *Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2020* 2020 [29.09.2020]. www.fachinfo.de.
78. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. *Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis*. Br J Dermatol. 2009;160(5):1040-1047.
79. Little H, Harvie JN, Lester RS. *Psoriatic arthritis in severe psoriasis*. Can Med Assoc J. 1975;112(3):317-319.
80. van de Kerkhof PC, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, et al. *Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(10):2002-2010.
81. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. *Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011*. JAMA Dermatol. 2013;149(10):1180-1185.

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

82. Kotsis K, Voulgari PV, Tsifetaki N, Machado MO, Carvalho AF, Creed F, et al. *Anxiety and depressive symptoms and illness perceptions in psoriatic arthritis and associations with physical health-related quality of life*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(10):1593-1601.
83. Von Kiedrowski R, Becker K, Krähn-Senftleben G, Dirschka T, Kirchesch H, Reinhold U, et al. *Psoriasis mit Gelenkbeteiligung – Ein interdisziplinärer Leitfaden für die Diagnosestellung und Therapie*. 2013(3, Supplement).
84. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. *Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial*. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):405-417.
85. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. *Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial*. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):418-431.
86. Reich K, Griffiths CEM, Gordon KB, Papp KA, Song M, Randazzo B, et al. *Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials*. J Am Acad Dermatol. 2020;82(4):936-945.
87. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. *Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial*. The Lancet. 2020;395(10230):1126-1136.
88. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, et al. *Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNFalpha inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial*. The Lancet. 2020;395(10230):1115-1125.
89. Xcenda GmbH. *Prävalenz von Psoriasis Arthritis in der Zielpopulation von Guselkumab in Deutschland. Analyse von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Abschnitts zur Epidemiologie (Modul 3) im AMNOG-Dossier (§ 35a SGB V) für Guselkumab*. 30. Oktober 2020. 2020.
90. Sondermann W, Ventzke J, Matusiewicz D, Körber A. *Analyse der pharmazeutischen Versorgungssituation von Patienten mit Psoriasis-Arthritis auf Basis von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung*. J Dtsch Dermatol Ges. 2018;16(3):285-296.
91. BARMER GEK. *BARMER GEK Arzneimittelreport 2016 2016* [29.09.2020]. <https://www.barmer.de/presse/infotehk/studien-und-reports/arzneimittelreporte/report-2016-38486>.

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

92. Andersohn F, Walker J. *Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(1):106-109.
93. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung. Stand: Dezember 2020.* 2020.
94. Statistisches Bundesamt (destatis). *Bevölkerungsstand. Ergebnisse der Bevölkerungs-fortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 8. Juli 2020 2020* [29.09.2020]. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
95. Bundesgesundheitsministerium (BMG). *Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte. Januar - September 2020. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 30. September 2020 2020* [28.10.2020]. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_September_2020.pdf.
96. Janssen-Cilag GmbH. *Herleitung der Zielpopulation für Guselkumab in der Psoriasis Arthritis. 24.11.2020.* 2020.
97. Lilly Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ixekizumab (Taltz®). Modul 3 A. Stand: 16.02.2018 2018* [28.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2316/2018-02-16_Modul3A_Ixekizumab.pdf.
98. Celgene GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Apremilast (Otezla®). Modul 3B. Psoriasis-Arthritis. Stand: 13.02.2015 2015* [28.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-790/2015-02-13_Modul3B_Apremilast.pdf.
99. Kaipiainen-Seppänen O. *Incidence of psoriatic arthritis in Finland*. *Br J Rheumatol.* 1996;35(12):1289-1291.
100. Söderlin MK, Börjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. *Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden*. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(10):911-915.
101. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C, Psychos DN, Tympanidou M, et al. *Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001*. *J Rheumatol.* 2003;30(12):2641-2644.
102. Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kröger L, Luosujärvi R. *Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey*. *J Rheumatol.* 2003;30(11):2460-2468.
103. Nossent JC, Gran JT. *Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway*. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(4):251-255.
104. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. *Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic*. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(4):310-317.

105. Hoff M, Gulati AM, Romundstad PR, Kavanaugh A, Haugeberg G. *Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in central Norway: data from the Nord-Trøndelag health study (HUNT)*. Ann Rheum Dis. 2015;74(1):60-64.
106. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. *Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study*. Arthritis Rheum. 2009;61(2):233-239.
107. Statistisches Bundesamt (destatis). *GENESIS-Online. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) 2020 [22.11.2020]*. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Erggebnis&levelid=1601373278528&acceptscookies=false#abreadcrumb>.
108. Bundesversicherungsamt. *Risikostruktur-Ausgleichsverordnung. Festlegungen nach § 31 Absatz 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2014. 06.06.2014 2014 [6.11.2020]*. https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2014/140606_Festlegung_Klassifikation_AJ2014.pdf.
109. Lee S, Xie L, Wang Y, Vaidya N, Baser O. *Evaluating the Effect of Treatment Persistence on the Economic Burden of Moderate to Severe Psoriasis and/or Psoriatic Arthritis Patients in the U.S. Department of Defense Population*. J Manag Care Spec Pharm. 2018;24(7):654-663.
110. Busquets-Pérez N, Rodriguez-Moreno J, Gómez-Vaquero C, Nolla-Solé JM. *Relationship between psoriatic arthritis and moderate–severe psoriasis: analysis of a series of 166 psoriatic arthritis patients selected from a hospital population*. Clinical rheumatology. 2012;31(1):139-143.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient 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 den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Guselkumab (Tremfya®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Kontinuierlich: alle 8 Wochen ^a (100 mg s.c.)	6,5	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien des Teilanwendungsgebietes A				
Adalimumab (Humira®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Kontinuierlich: alle 14 Tage (40 mg s.c.)	26,1	1
Adalimumab Biosimilars				
Certolizumab Pegol (Cimzia®)		Kontinuierlich: alle 14 Tage (200 mg s.c.)	26,1	1
Etanercept (Enbrel®)		Kontinuierlich: alle 7 Tage (50 mg s.c.)	52,1	1
Etanercept Biosimilars				
Golimumab (Simponi®)		Kontinuierlich: 1 x monatlich (50 mg s.c.) ^b	12,0	1
Infliximab (Remicade®)		Kontinuierlich: alle 8 Wochen (5 mg/kg KG i.v.)	6,5	1
Infliximab Biosimilars				
Ixekizumab (Taltz®)		Kontinuierlich: alle 4 Wochen (80 mg s.c.)	13,0	1

Zweckmäßige Vergleichstherapien des Teilanwendungsgebietes B				
Adalimumab (Humira®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Kontinuierlich: alle 14 Tage (40 mg s.c.)	26,1	1
Adalimumab Biosimilars				
Certolizumab Pegol (Cimzia®)		Kontinuierlich: alle 14 Tage (200 mg s.c.)	26,1	1
Etanercept (Enbrel®)		Kontinuierlich: alle 7 Tage (50 mg s.c.)	52,1	1
Etanercept Biosimilars				
Golimumab (Simponi®)		Kontinuierlich: 1 x monatlich (50 mg s.c.) ^b	12,0	1
Infliximab (Remicade®)		Kontinuierlich: alle 8 Wochen (5 mg/kg KG i.v.)	6,5	1
Infliximab Biosimilars				
Ixekizumab (Taltz®)		Kontinuierlich: alle 4 Wochen (80 mg s.c.)	13,0	1
Secukinumab (Cosentyx®)		Kontinuierlich: 1 x monatlich (300 mg s.c.)	12,0	1
Ustekinumab (Stelara®)	Kontinuierlich: alle 12 Wochen (45 mg s.c.) ^b	4,3	1	
Methotrexat in der Kombinationstherapie^c				
Methotrexat (MTX Hexal® Tabletten)		Kontinuierlich: alle 7 Tage (7,5 mg - 30 mg p.o.)	52,1	1
<p>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.</p> <p>a: In der Erhaltungsphase werden standardmäßig 100 mg alle 8 Wochen subkutan injiziert.</p> <p>b: Empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht < 100 kg.</p> <p>c: Certolizumab Pegol und Infliximab sind in Kombination mit Methotrexat anzuwenden. Sofern Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber MTX vorliegen, können Certolizumab Pegol und Infliximab auch als Monotherapie angewendet werden. Golimumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab können in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden. Alle anderen o.g. Arzneimittel sind als Monotherapie zur Behandlung der Psoriasis Arthritis zugelassen.</p>				

Abkürzungen:

bDMARD: biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika; csDMARD: konventionelle krankheitsmodifizierende Antirheumatika; DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; MTX: Methotrexat; o.g.: oben genannt; p.o.: peroral; s.c.: subkutan

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-9 werden der zu bewertende Wirkstoff Guselkumab sowie die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Kalkulation der Kosten wird standardmäßig für eine Therapiedauer von einem Jahr (365 Tage) für alle Wirkstoffe durchgeführt. Die in Tabelle 3-9 aufgeführten Angaben zu Behandlungsmodi und Behandlungstagen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe.

Bei der Psoriasis Arthritis handelt es sich um eine chronische Erkrankung, wodurch die Therapie kontinuierlich erfolgt und zeitlich nicht begrenzt ist. Aus diesem Grund bezieht sich die Kostendarstellung auch in Anlehnung an die G-BA-Beschlüsse lediglich auf die Erhaltungstherapie eines Patienten (1, 2). Die Initialtherapie wird im Text kurz beschrieben, aber nicht weiter für die Kostenberechnung berücksichtigt. Für Adalimumab, Etanercept und Infliximab sind Biosimilars im deutschen Markt verfügbar. Ausgenommen der zwei Infliximab-Biosimilars (Inflectra[®] und Remsima[®]) werden keine weiteren Fertigarzneimittel von Adalimumab, Etanercept und Infliximab in der Anlage 1 „Austausch von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln“ zum Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der aktuell gültigen Fassung genannt. Somit handelt es sich um nicht austauschfähige biotechnologische Arzneimittel (3). Daher werden im Folgenden sowohl der Originator als auch die Biosimilars aufgeführt.

Grundsätzlich wird in Bezug auf die Angaben zu den Behandlungen nach der ersten Kommastelle kaufmännisch gerundet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Guselkumab ist als Monotherapie oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene DMARD Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die empfohlene Dosis von Guselkumab beträgt 100 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen. Das Therapieschema in der Erhaltungstherapie umfasst 6,5 Behandlungen pro Patient pro Jahr, mit je einer Dosierung von 100 mg subkutan. Die Therapie von Guselkumab wird kontinuierlich durchgeführt. Bei Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung ein hohes Risiko für Gelenkschäden haben, kann eine Dosis von 100 mg alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden. Die Therapieentscheidung für eine Dosierung alle 4 Wochen kann nur unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren erfolgen und stellt daher nur in Einzelfällen ein mögliches Behandlungsregime dar. Da eine Dosis von 100 mg alle 4 Wochen keine regelhafte Standarddosierung darstellt, wird im weiteren Verlauf nicht weiter darauf eingegangen. (4)

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilanwendungsgebiet A

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Die empfohlene Dosierung von Adalimumab beträgt für Patienten mit Psoriasis Arthritis 40 mg jede zweite Woche, die als Einzeldosis subkutan injiziert wird. In der Erhaltungstherapie fallen 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr an. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzung. (5)

Certolizumab Pegol ist in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn eine vorangegangene Therapie mit DMARD ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Certolizumab Pegol als Monotherapie verabreicht werden. Die Behandlung mit Certolizumab Pegol erfolgt initial durch eine subkutane Injektion von 400 mg (verabreicht in 2 subkutanen Injektionen zu je 200 mg) in Woche 0, 2 und 4, gefolgt von 200 mg alle 2 Wochen. Bei Psoriasis Arthritis sollte MTX soweit möglich während der Behandlung mit Certolizumab Pegol weiter verabreicht werden. In der Erhaltungstherapie fallen 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr an. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzung. (6)

Etanercept ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg Etanercept subkutan. Für die Kostendarstellung wird nur die Gabe von 50 mg Etanercept einmal wöchentlich berücksichtigt, da dies zum aktuellen Zeitpunkt die wirtschaftlichste Versorgung darstellt. Daher wird in der Erhaltungstherapie von 52,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr ausgegangen. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzung. (7)

Golimumab ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit DMARD unzureichend gewesen ist oder diese nicht vertragen wurde. Die empfohlene Dosis von Golimumab in der Indikation Psoriasis Arthritis beträgt 50 mg einmal monatlich. Für Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg kann alternativ eine Erhöhung der Dosierung auf 100 mg einmal monatlich erwogen werden. Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht von über 100 kg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ abgestellt wird (8). In der Erhaltungstherapie fallen 12,0 Behandlungen pro Patient pro Jahr an. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzung. (9)

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit DMARD unzureichend gewesen ist. Infliximab wird in Kombination mit MTX verabreicht oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX zeigen oder bei denen MTX kontraindiziert ist. Die Initialdosierung erfolgt laut Fachinformation durch eine intravenöse (i.v.) Infusion mit einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von weiteren Infusionen 2 und 6 Wochen nach der initialen Gabe. Im Anschluss erfolgen die Dosierungen kontinuierlich im 8 Wochen Rhythmus. Es liegt keine zeitliche Begrenzung vor, da die Psoriasis Arthritis eine chronische Erkrankung darstellt. In der Erhaltungstherapie müssen 6,5 Behandlungen pro Jahr vorgenommen werden. (10)

Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die empfohlene Dosierung beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) alle vier Wochen. Für Patienten mit Psoriasis Arthritis mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis wird das gleiche Dosierungsschema wie für Plaque Psoriasis empfohlen. In der Erhaltungstherapie unterscheiden sich die Dosierungsschemata der Psoriasis Arthritis und der Plaque Psoriasis jedoch nicht. In der Erhaltungstherapie müssen 13,0 Behandlungen pro Jahr vorgenommen werden. (11)

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilanwendungsgebiet B

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Die empfohlene Dosierung von Adalimumab beträgt für Patienten mit Psoriasis Arthritis 40 mg jede zweite Woche, die als Einzeldosis subkutan injiziert wird. In der Erhaltungstherapie fallen 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr an. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzung. (5)

Certolizumab Pegol ist in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARD ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Certolizumab Pegol als Monotherapie verabreicht werden. Die Behandlung mit Certolizumab Pegol erfolgt initial durch eine subkutane Injektion von 400 mg (verabreicht in 2 subkutanen Injektionen zu je 200 mg) in Woche 0, 2 und 4, gefolgt von 200 mg alle 2 Wochen. Bei Psoriasis Arthritis sollte MTX soweit möglich während der Behandlung mit Certolizumab Pegol weiter verabreicht werden. In der Erhaltungstherapie fallen 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr an. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzung. (6)

Etanercept ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg Etanercept subkutan. Für die Kostendarstellung wird nur die Gabe von 50 mg Etanercept einmal wöchentlich berücksichtigt, da dies zum aktuellen Zeitpunkt die wirtschaftlichste Versorgung darstellt. Daher wird in der Erhaltungstherapie von 52,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr ausgegangen. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzung. (7)

Golimumab ist zur Anwendung Simponi ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD unzureichend gewesen ist. Die empfohlene Dosis von Golimumab in der Indikation Psoriasis Arthritis beträgt 50 mg einmal monatlich. Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg kann alternativ eine Erhöhung der Dosierung auf 100 mg einmal monatlich erwogen werden. Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht von über 100 kg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ abgestellt wird (8). In der Erhaltungstherapie fallen 12,0 Behandlungen pro Patient pro Jahr an. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzung. (9)

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende DMARD Therapie unzureichend gewesen ist. Infliximab wird in Kombination mit MTX verabreicht oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX zeigen oder bei denen MTX kontraindiziert ist. Die Initialdosierung erfolgt laut Fachinformation durch eine i.v. Infusion mit einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von weiteren Infusionen 2 und 6 Wochen nach der initialen Gabe. Im Anschluss erfolgen die Dosierungen im 8 Wochen Rhythmus kontinuierlich. Es liegt keine zeitliche Begrenzung vor, da die Psoriasis Arthritis eine chronische Erkrankung darstellt. In der Erhaltungstherapie müssen 6,5 Behandlungen pro Jahr vorgenommen werden. (10)

Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die empfohlene Dosierung beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) alle vier Wochen. Für Patienten mit Psoriasis Arthritis mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis wird das gleiche Dosierungsschema wie für Plaque Psoriasis empfohlen. In der Erhaltungstherapie unterscheiden sich die Dosierungsschemata der Psoriasis Arthritis und der Plaque Psoriasis jedoch nicht. In der Erhaltungstherapie müssen 13,0 Behandlungen pro Jahr vorgenommen werden. (11)

Secukinumab allein oder in Kombination mit MTX ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD unzureichend gewesen ist. Laut Fachinformation beträgt die Dosierung für Patienten mit gleichzeitig mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis oder Patienten, die auf TNF-Inhibitoren unzureichend ansprechen, 300 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Jede 300 mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht. Bei anderen Patienten beträgt die empfohlene Dosierung 150 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Da Secukinumab gemäß der Vorgabe des G-BA lediglich im Teilanwendungsgebiet B der biologisch erfahrenen Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde, ist davon auszugehen, dass Patienten des Teilanwendungsgebietes B bereits mit TNF-Inhibitoren vorbehandelt wurden, sodass eine monatliche Dosierung von 300 mg Secukinumab den weiteren Betrachtungen zu Grunde gelegt wird. In der Erhaltungstherapie fallen 12,0 Behandlungen pro Jahr mit einer Dosierung von 300 mg an. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzungen. (12)

Ustekinumab ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische DMARD Therapie unzureichend gewesen ist. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht < 100 kg, 45 mg subkutan in Woche 0 und 4 und danach alle 12 Wochen. Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht von über 100 kg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ abgestellt wird (8). Im Erhaltungstherapiejahr fallen 4,3 Behandlungen pro Jahr an. (13)

Methotrexat in der Kombinationstherapie

Certolizumab Pegol und Infliximab sind in Kombination mit MTX anzuwenden, sofern keine Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen vorliegen. Golimumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab können in Kombination mit MTX oder allein gegeben werden. Im Falle einer Kombinationstherapie werden die genannten Wirkstoffe wie bereits dargestellt verabreicht. Die Behandlung mit MTX wird wie folgt durchgeführt:

MTX ist zur Behandlung der Psoriasis Arthritis die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar ist, zugelassen. MTX kann zur Behandlung dieser Erkrankung oral sowie subkutan angewendet werden. (14) Die Behandlung der Psoriasis Arthritis mit Tabletten stellt die wirtschaftlichste verordnungsfähige Darreichungsform dar. Aus diesem Grund bezieht sich die Kostendarstellung auch in Anlehnung an die G-BA Beschlüsse lediglich auf die orale Therapie (1, 2). Nach einer wöchentlichen Auftitrierung in der Initialbehandlung von 2,5 - 5 mg zur Abschätzung der Toxizität wird auf 7,5 mg und in Schritten auf maximal 30 mg MTX wöchentlich erhöht. Insgesamt handelt es sich um 52,1 Behandlungen in einem Jahr pro Patient mit einer Dosierungsspanne von 7,5 - 30 mg pro Woche (15). Daher wird beim Verbrauch und den Jahrestherapiekosten eine Spanne angegeben. Die Therapie erfolgt kontinuierlich. (14)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Guselkumab (Tremfya®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Kontinuierlich: alle 8 Wochen (100 mg s.c.)	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapien des Teilanwendungsgebietes A			
Adalimumab (Humira®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Kontinuierlich: alle 14 Tage (40 mg s.c.)	26,1
Adalimumab Biosimilars			
Certolizumab Pegol (Cimzia®)		Kontinuierlich: alle 14 Tage (200 mg s.c.)	26,1
Etanercept (Enbrel®)		Kontinuierlich: alle 7 Tage (50 mg s.c.)	52,1
Etanercept Biosimilars			
Golimumab (Simponi®)		Kontinuierlich: 1 x monatlich (50 mg s.c.) ^a	12,0

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

Infliximab (Remicade®)		Kontinuierlich: alle 8 Wochen (5 mg/kg KG i.v.)	6,5
Infliximab Biosimilars			
Ixekizumab (Taltz®)		Kontinuierlich: alle 4 Wochen (80 mg s.c.)	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapien des Teilanwendungsgebietes B			
Adalimumab (Humira®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Kontinuierlich: alle 14 Tage (40 mg s.c.)	26,1
Adalimumab Biosimilars			
Certolizumab Pegol (Cimzia®)		Kontinuierlich: alle 14 Tage (200 mg s.c.)	26,1
Etanercept (Enbrel®)		Kontinuierlich: alle 7 Tage (50 mg s.c.)	52,1
Etanercept Biosimilars			
Golimumab (Simponi®)		Kontinuierlich: 1 x monatlich (50 mg s.c.) ^a	12,0
Infliximab (Remicade®)		Kontinuierlich: alle 8 Wochen (5 mg/kg KG i.v.)	6,5
Infliximab Biosimilars			
Ixekizumab (Taltz®)		Kontinuierlich: alle 4 Wochen (80 mg s.c.)	13,0
Secukinumab (Cosentyx®)		Kontinuierlich: 1 x monatlich (300 mg s.c.)	12,0
Ustekinumab (Stelara®)		Kontinuierlich: alle 12 Wochen (45 mg s.c.) ^a	4,3
Methotrexat in der Kombinationstherapie^b			
Methotrexat (MTX Hexal® Tabletten)		Kontinuierlich: alle 7 Tage (7,5 mg - 30 mg p.o.)	52,1

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: Empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht < 100 kg.

b: Certolizumab Pegol und Infliximab sind in Kombination mit Methotrexat anzuwenden. Sofern Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber MTX vorliegen, können Certolizumab Pegol und Infliximab auch als Monotherapie angewendet werden. Golimumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab können in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden. Alle anderen o.g. Arzneimittel sind als Monotherapie zur Behandlung der Psoriasis Arthritis zugelassen.

Abkürzungen:

bDMARD: biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika; csDMARD: konventionelle krankheitsmodifizierende Antirheumatika; DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; o.g.: oben genannt; p.o.: peroral; s.c.: subkutan

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Guselkumab (Tremfya®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische	6,5	100 mg	Amliche DDD: 1,79 mg 365 d x 1,79 mg = 653 mg

	(DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.			
Zweckmäßige Vergleichstherapien des Teilanwendungsgebietes A				
Adalimumab (Humira®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	26,1	40 mg	Amtliche DDD: 2,9 mg 365 d x 2,9 mg = 1.059 mg
Adalimumab Biosimilars				
Certolizumab Pegol (Cimzia®)		26,1	200 mg	Amtliche DDD: 14 mg 365 d x 14 mg = 5.110 mg
Etanercept (Enbrel®)		52,1	50 mg	Amtliche DDD: 7 mg 365 d x 7 mg = 2.555 mg
Etanercept Biosimilars				
Golimumab (Simponi®)		12,0	50 mg	Amtliche DDD: 1,66 mg 365 d x 1,66 mg = 606 mg
Infliximab (Remicade®)		6,5	5 mg/kg KG i.v.	<i>Es ist keine amtliche DDD anwendbar</i> <i>Rechnerische DDD:</i> <i>6,9 mg</i> <i>(2.503 mg/365 d)</i>
Infliximab Biosimilars			(5 mg x 77 kg = 385 mg /Gabe) 4 x 100 mg	
Ixekizumab (Taltz®)		13,0	80 mg	Amtliche DDD: 2,9 mg 365 d x 2,9 mg = 1.059 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien des Teilanwendungsgebietes B				
Adalimumab (Humira®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika	26,1	40 mg	Amtliche DDD: 2,9 mg 365 d x 2,9 mg = 1.059 mg
Adalimumab Biosimilars				
Certolizumab Pegol (Cimzia®)		26,1	200 mg	Amtliche DDD: 14 mg

	(bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.			365 d x 14 mg = 5.110 mg
Etanercept (Enbrel®)		52,1	50 mg	Amtliche DDD: 7 mg 365 d x 7 mg = 2.555 mg
Etanercept Biosimilars				
Golimumab (Simponi®)		12,0	50 mg	Amtliche DDD: 1,66 mg 365 d x 1,66 mg = 606 mg
Infliximab (Remicade®)		6,5	5 mg/kg KG i.v.	2.600 mg^a
Infliximab Biosimilars			(5 mg x 77 kg = 385 mg/Gabe) 4 x 100 mg	<i>Es ist keine amtliche DDD anwendbar</i> <i>Rechnerische DDD:</i> 6,9 mg (2.503 mg/365 d)
Ixekizumab (Taltz®)		13,0	80 mg	Amtliche DDD: 2,9 mg 365 d x 2,9 mg = 1.059 mg
Secukinumab (Cosentyx®)		12,0	300 mg	Amtliche DDD: 10 mg 365 d x 10 mg = 3.650 mg
Ustekinumab (Stelara®)		4,3	45 mg	Amtliche DDD: 0,54 mg 365 d x 0,54 mg = 197 mg
Methotrexat in der Kombinationstherapie^b				
Methotrexat (MTX Hexal® 15 mg Tabletten)		52,1	7,5 - 30 mg	Amtliche DDD: 2,5 mg 365 d x 2,5 mg = 913 mg
<p>a: Infliximab wird in einer Dosierung von 5 mg/kg KG verabreicht. Bei einem Gewicht von 77,0 kg ergeben sich 385 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus 4 x 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (PIK) entnommen werden (400 mg pro Gabe).</p> <p>b: Certolizumab Pegol und Infliximab sind in Kombination mit Methotrexat anzuwenden. Sofern Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber MTX vorliegen, können Certolizumab Pegol und Infliximab auch als Monotherapie angewendet werden. Golimumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab können in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden. Alle anderen o.g. Arzneimittel sind als Monotherapie zur Behandlung der Psoriasis Arthritis zugelassen.</p>				

Abkürzungen:

bDMARD: biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika; csDMARD: konventionelle krankheitsmodifizierende Antirheumatika; DDD: Defined Daily Dose; d: latein. dies (Tag); DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; o.g.: oben genannt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient der in Tabelle 3-11 genannten Arzneimittel basieren auf den Angaben der amtlichen DDD. Als Referenz für die genannten Daily-Defined-Dose (DDD)-Angaben wurde die Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC)-Klassifikation mit Tagesdosen in der amtlichen Fassung für das Jahr 2020 des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herangezogen. Das System der definierten Tagesdosen hat die Weltgesundheitsorganisation bereits 1981 offiziell als Systematik für internationale Arzneimittelverbrauchsstudien empfohlen, sodass mithilfe der DDD Arzneimitteltherapien miteinander verglichen werden können. (16) Der auf Basis der amtlichen DDD berechnete jährliche Bedarf wird den weiteren Berechnungen zugrunde gelegt. Lediglich im Fall von Infliximab konnte die amtliche DDD nicht herangezogen werden, da die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation stark von der Dosierung der Psoriasis Arthritis abweicht. Daher wurde bei den Berechnungen für Infliximab auf Basis der Fachinformation weiter verfahren. Im Fall einer gewichtsabhängigen Dosierung (Infliximab) bezieht sich der angegebene Jahresdurchschnittsverbrauch auf einen Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik Mikrozensus 2017 (8).

*Zu bewertendes Arzneimittel**Guselkumab (Tremfya®)*

Die amtliche DDD für Guselkumab (ATC Code L04AC16) beträgt 1,79 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 653 mg pro Patient ($365 \times 1,79 \text{ mg} = 653 \text{ mg}$).

*Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilanwendungsgebiet A**Adalimumab (Humira®)*

Die amtliche DDD für Adalimumab (ATC Code L04AB04) beträgt 2,9 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.059 mg pro Patient ($365 \times 2,9 \text{ mg} = 1.059 \text{ mg}$).

Adalimumab Biosimilars (am Beispiel von Idacio®)

Die amtliche DDD für Adalimumab (ATC Code L04AB04) beträgt 2,9 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.059 mg pro Patient ($365 \times 2,9 \text{ mg} = 1.059 \text{ mg}$).

Certolizumab Pegol (Cimzia®)

Die amtliche DDD für Certolizumab Pegol (ATC Code L04AB05) beträgt 14 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 5.110 mg pro Patient ($365 \times 14 \text{ mg} = 5.110 \text{ mg}$).

Etanercept (Enbrel®)

Die amtliche DDD für Etanercept (ATC Code L04AB01) beträgt 7 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.555 mg pro Patient ($365 \times 7 \text{ mg} = 2.555 \text{ mg}$).

Etanercept Biosimilars (am Beispiel von Erelzi®)

Die amtliche DDD für Etanercept (ATC Code L04AB01) beträgt 7 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.555 mg pro Patient ($365 \times 7 \text{ mg} = 2.555 \text{ mg}$).

Golimumab (Simponi®)

Die amtliche DDD für Golimumab (ATC Code L04AB06) beträgt 1,66 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 606 mg pro Patient ($365 \times 1,66 \text{ mg} = 606 \text{ mg}$).

Infliximab (Remicade®)

Infliximab wird nach der Fachinformation in der Erhaltungstherapie in der Indikation Psoriasis Arthritis alle 8 Wochen in der Dosierung 5 mg/kg i.v. verabreicht (10). Es liegt keine amtliche DDD für die Indikation Psoriasis Arthritis vor (16). Die vorhandene DDD bezieht sich auf die Indikation der Rheumatoiden Arthritis, welche mit einer geringeren Dosierung (3 mg/kg) behandelt wird. Somit wird der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch rechnerisch auf Basis der Fachinformation angegeben. Ein Standardpatient hat gemäß „Mikrozensus 2017“ ein durchschnittliches Gewicht von 77 kg (8). Die gewichtsabhängige Dosierung bei Psoriasis Arthritis Patienten liegt bei 385 mg pro Gabe ($5 \text{ mg/kg} \times 77 \text{ kg} = 385 \text{ mg}$). Diese Menge kann aus 4 x 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (PIK) entnommen werden (400 mg pro Gabe). Bei einer 8-wöchigen Dosierung ergeben sich 6,5 Behandlungstage pro Jahr. Die Behandlungstage multipliziert mit der benötigten Infliximab Menge pro Gabe ergibt eine durchschnittliche jährliche Menge von 2.600 mg ($6,5 \times 400 \text{ mg}$). Die rechnerisch ermittelte DDD auf Basis der Fachinformationsangaben beträgt dabei pro Tag 6,9 mg.

Infliximab Biosimilars (am Beispiel von Flixabi[®])

Infliximab wird nach der Fachinformation in der Erhaltungstherapie in der Indikation Psoriasis Arthritis alle 8 Wochen in der Dosierung 5 mg/kg i.v. verabreicht (17). Es liegt keine amtliche DDD für die Indikation Psoriasis Arthritis vor (16). Die vorhandene DDD bezieht sich auf die Indikation der Rheumatoiden Arthritis, welche mit einer geringeren Dosierung (3 mg/kg) behandelt wird. Somit wird der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch rechnerisch auf Basis der Fachinformation angegeben. Ein Standardpatient hat gemäß „Mikrozensus 2017“ ein durchschnittliches Gewicht von 77 kg (8). Die gewichtsabhängige Dosierung bei Psoriasis Arthritis Patienten liegt bei 385 mg pro Gabe ($5 \text{ mg/kg} \times 77 \text{ kg} = 385 \text{ mg}$). Diese Menge kann aus 4 x 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (PIK) entnommen werden (400 mg pro Gabe). Bei einer 8-wöchigen Dosierung ergeben sich 6,5 Behandlungstage pro Jahr. Die Behandlungstage multipliziert mit der Infliximab Menge pro Gabe ergibt eine durchschnittliche jährliche Menge von 2.600 mg ($6,5 \times 400 \text{ mg}$). Die rechnerisch ermittelte DDD auf Basis der Fachinformationsangaben beträgt dabei pro Tag 6,9 mg.

Ixekizumab (Taltz[®])

Die amtliche DDD für Ixekizumab (ATC Code L04AC13) beträgt 2,9 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.059 mg pro Patient ($365 \times 2,9 \text{ mg} = 1.059 \text{ mg}$).

*Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilanwendungsgebiet B**Adalimumab (Humira[®])*

Die amtliche DDD für Adalimumab (ATC Code L04AB04) beträgt 2,9 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.059 mg pro Patient ($365 \times 2,9 \text{ mg} = 1.059 \text{ mg}$).

Adalimumab Biosimilars (am Beispiel von Idacio[®])

Die amtliche DDD für Adalimumab (ATC Code L04AB04) beträgt 2,9 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.059 mg pro Patient ($365 \times 2,9 \text{ mg} = 1.059 \text{ mg}$).

Certolizumab Pegol (Cimzia[®])

Die amtliche DDD für Certolizumab Pegol (ATC Code L04AB05) beträgt 14 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 5.110 mg pro Patient ($365 \times 14 \text{ mg} = 5.110 \text{ mg}$).

Etanercept (Enbrel[®])

Die amtliche DDD für Etanercept (ATC Code L04AB01) beträgt 7 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.555 mg pro Patient ($365 \times 7 \text{ mg} = 2.555 \text{ mg}$).

Etanercept Biosimilars (am Beispiel von Erelzi®)

Die amtliche DDD für Etanercept (ATC Code L04AB01) beträgt 7 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.555 mg pro Patient ($365 \times 7 \text{ mg} = 2.555 \text{ mg}$).

Golimumab (Simponi®)

Die amtliche DDD für Golimumab (ATC Code L04AB06) beträgt 1,66 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 606 mg pro Patient ($365 \times 1,66 \text{ mg} = 606 \text{ mg}$).

Infliximab (Remicade®)

Infliximab wird nach der Fachinformation in der Erhaltungstherapie in der Indikation Psoriasis Arthritis alle 8 Wochen in der Dosierung 5 mg/kg i.v. verabreicht (10). Es liegt keine amtliche DDD für die Indikation Psoriasis Arthritis vor (16). Die vorhandene DDD bezieht sich auf die Indikation der Rheumatoiden Arthritis, welche mit einer geringeren Dosierung (3 mg/kg) behandelt wird. Somit wird der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch rechnerisch auf Basis der Fachinformation angegeben. Ein Standardpatient hat gemäß „Mikrozensus 2017“ ein durchschnittliches Gewicht von 77 kg (8). Die gewichtsabhängige Dosierung bei Psoriasis Arthritis Patienten liegt bei 385 mg pro Gabe ($5 \text{ mg/kg} \times 77 \text{ kg} = 385 \text{ mg}$). Diese Menge kann aus 4 x 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (PIK) entnommen werden (400 mg pro Gabe). Bei einer 8-wöchigen Dosierung ergeben sich 6,5 Behandlungstage pro Jahr. Die Behandlungstage multipliziert mit der Infliximab Menge pro Gabe ergibt eine durchschnittliche jährliche Menge von 2.600 mg ($6,5 \times 400 \text{ mg}$). Die rechnerisch ermittelte DDD auf Basis der Fachinformationsangaben beträgt dabei pro Tag 6,9 mg.

Infliximab Biosimilars (am Beispiel von Flixabi®)

Infliximab wird nach der Fachinformation in der Erhaltungstherapie in der Indikation Psoriasis Arthritis alle 8 Wochen in der Dosierung 5 mg/kg i.v. verabreicht (17). Es liegt keine amtliche DDD für die Indikation Psoriasis Arthritis vor (16). Die vorhandene DDD bezieht sich lediglich auf die Indikation der Rheumatoiden Arthritis, welche mit einer geringeren Dosierung (3 mg/kg) behandelt wird. Somit wird der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch rechnerisch auf Basis der Fachinformation angegeben. Ein Standardpatient hat gemäß „Mikrozensus 2017“ ein durchschnittliches Gewicht von 77 kg (8). Die gewichtsabhängige Dosierung bei Psoriasis Arthritis Patienten liegt bei 385 mg pro Gabe ($5 \text{ mg/kg} \times 77 \text{ kg} = 385 \text{ mg}$). Diese Menge kann aus 4 x 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (PIK) entnommen werden (400 mg pro Gabe). Bei einer 8-wöchigen Dosierung ergeben sich 6,5 Behandlungstage pro Jahr. Die Behandlungstage multipliziert mit der Infliximab Menge pro Gabe ergibt eine durchschnittliche jährliche Menge von 2.600 mg ($6,5 \times 400 \text{ mg}$). Der rechnerisch ermittelte Jahresdurchschnittsverbrauch auf Basis der Fachinformationsangaben beträgt dabei pro Tag 6,9 mg.

Ixekizumab (Taltz[®])

Die amtliche DDD für Ixekizumab (ATC Code L04AC13) beträgt 2,9 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.059 mg pro Patient (365 x 2,9 mg = 1.059 mg).

Secukinumab (Cosentyx[®])

Die amtliche DDD für Secukinumab (ATC L04AC10) beträgt 10 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg pro Patient (365 x 10 mg = 3.650 mg).

Ustekinumab (Stelara[®])

Die amtliche DDD für Ustekinumab (ATC Code L04AC05) liegt bei 0,54 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 197 mg pro Patient (365 x 0,54 mg = 197 mg).

Methotrexat in der Kombinationstherapie

Certolizumab Pegol und Infliximab sind in Kombination mit MTX anzuwenden. Sofern Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber MTX vorliegen, können Certolizumab Pegol und Infliximab auch als Monotherapie angewendet werden. Golimumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab können in Kombination mit MTX oder allein gegeben werden.

Die amtliche DDD für MTX (ATC Code L04AX03 und M01CX01) liegt bei 2,5 mg (16). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 913 mg pro Patient (365 x 2,5 mg = 913 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: 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		
Guselkumab (Tremfya®)	Tremfya® Injektionslösung i.e. Fertigspritze o. Fertigpen 100 mg, 2 St., keine NG (÷) 5.938,03 €	5.936,26 € [1,77 € ^a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes A		
Adalimumab (Humira®)	Humira® Injektionslösung i.e. Fertigspritze o. Fertigpen 40 mg, 6 St., N3 5.190,32 €	4.887,74 € [1,77 € ^a ; 300,81 € ^b]
Adalimumab Biosimilars (Amgevita®, Hulio®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®) ^d	Adalimumab Biosimilars Injektionslösung i.e. Fertigspritze o. Fertigpen 40 mg, 6 St., N3 2.733,96 €	2.575,29 € [1,77 € ^a ; 156,90 € ^b]
Certolizumab Pegol (Cimzia®)	Cimzia® Injektionslösung i.e. Fertigspritze o. Fertigpen 200 mg, 6 St., N2 4.706,13 €	4.431,92 € [1,77 € ^a ; 272,44 € ^b]
Etanercept (Enbrel®)	Enbrel® Injektionslösung i.e. Fertigspritze 50 mg, 12 St., N3 4.124,74 € ^c	4.122,97 € [1,77 € ^a]
Etanercept Biosimilars (Benepali®, Erelzi®, Nepexto®)	Etanercept Biosimilars Injektionslösung i.e. Fertigspritze o. Fertigpen 50 mg, 12 St., N3 4.124,74 € ^c	4.122,97 € [1,77 € ^a]
Golimumab (Simponi®)	Simponi® i.e. Fertigspritze o. i.e. vorgef. Injektor 50 mg, 3 St., N2 5.419,57 €	5.103,56 € [1,77 € ^a ; 314,24 € ^b]
Infliximab (Remicade®)	Remicade® Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100 mg, 5 St., N2	3.400,53 € [1,77 € ^a]

	3.402,30 € ^c	
Infliximab Biosimilars (Inflectra [®] , Flixabi [®] , Remsima [®] , Zessly [®])	Infliximab Biosimilars Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100 mg, 5 St., N2 3.402,30 € ^c	3.400,53 € [1,77 € ^a]
Ixekizumab (Taltz [®])	Taltz [®] i.e. Fertigspritze o. Fertigpen 80 mg, 3 St., N3 4.070,46 €	4.068,69 € [1,77 € ^a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes B		
Adalimumab (Humira [®])	Humira [®] Injektionslösung i.e. Fertigspritze o. Fertigpen 40 mg, 6 St., N3 5.190,32 €	4.887,74 € [1,77 € ^a ; 300,81 € ^b]
Adalimumab Biosimilars (Amgevita [®] , Hulio [®] , Hyrimoz [®] , Idacio[®] , Imraldi [®]) ^d	Adalimumab Biosimilars Injektionslösung i.e. Fertigspritze o. Fertigpen 40 mg, 6 St., N3 2.733,96 €	2.575,29 € [1,77 € ^a ; 156,90 € ^b]
Certolizumab Pegol (Cimzia [®])	Cimzia [®] Injektionslösung i.e. Fertigspritze o. Fertigpen 200 mg, 6 St., N2 4.706,13 €	4.431,92 € [1,77 € ^a ; 272,44 € ^b]
Etanercept (Enbrel [®])	Enbrel [®] Injektionslösung i.e. Fertigspritze 50 mg, 12 St., N3 4.124,74 € ^c	4.122,97 € [1,77 € ^a]
Etanercept Biosimilars (Benepali [®] , Erelzi [®] , Nepexto [®])	Etanercept Biosimilars Injektionslösung i.e. Fertigspritze o. Fertigpen 50 mg, 12 St., N3 4.124,74 € ^c	4.122,97 € [1,77 € ^a]
Golimumab (Simponi [®])	Simponi [®] i.e. Fertigspritze o. i.e. vorgef. Injektor 50 mg, 3 St., N2 5.419,57 €	5.103,56 € [1,77 € ^a ; 314,24 € ^b]
Infliximab (Remicade [®])	Remicade [®] Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100 mg, 5 St., N2 3.402,30 € ^c	3.400,53 € [1,77 € ^a]
Infliximab Biosimilars (Inflectra [®] , Flixabi [®] , Remsima [®] , Zessly [®])	Infliximab Biosimilars Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3.400,53 € [1,77 € ^a]

	100 mg, 5 St., N2 3.402,30 € ^c	
Ixekizumab (Taltz [®])	Taltz [®] i.e. Fertigspritze o. Fertigpen 80 mg, 3 St., N3 4.070,46 €	4.068,69 € [1,77 € ^a]
Secukinumab (Cosentyx [®])	Cosentyx [®] i.e. Fertigspritze o. Fertigpen 150 mg, 6 St., keine NG (÷) 5.043,07 €	5.041,30 € [1,77 € ^a]
Ustekinumab (Stelara [®])	Stelara [®] Injektionslösung i.e. Fertigspritze 45 mg, 1 St., N1 5.125,85 €	4.827,05 € [1,77 € ^a ; 297,03 € ^b]
Methotrexat in der Kombinationstherapie^e		
Methotrexat Tabletten (MTX Hexal [®] 15 mg Tabletten)	Methotrexat, 15 mg, 30 St., N3 56,06 € ^c	54,29 € [1,77 € ^a]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V b: Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1, SGB V c: Festbetrag d: Für 40 mg, 6 St.; N3 ist Idacio[®] aktuell das preisgünstigste Adalimumab Biosimilar e: Certolizumab Pegol und Infliximab sind in Kombination mit Methotrexat anzuwenden. Sofern Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber MTX vorliegen, können Certolizumab Pegol und Infliximab auch als Monotherapie angewendet werden. Golimumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab können in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden. Alle anderen o.g. Arzneimittel sind als Monotherapie zur Behandlung der Psoriasis Arthritis zugelassen.</p> <p><u>Abkürzungen:</u> GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.e.: in einer; vorgef.: vorgefertigter; mg: Milligramm; o.g.: oben genannt; MTX: Methotrexat; St.: Stück</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlichen vorgeschriebenen Rabatte notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € und den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V. Der Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und der Preisermäßigungsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V kamen bei den o.g. Produkten nicht zum Tragen. Die Preise basieren auf dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. Oktober 2020 (18). Es wurde ausgehend vom Netto-Apothekenverkaufspreis (AVP), d.h. Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte, für jeden Wirkstoff die wirtschaftlichste Konstellation aus Packungsgröße und Fertigarzneimittel gewählt.

*Zu bewertendes Arzneimittel**Guselkumab (Tremfya®)*

Guselkumab ist in zwei Packungsgrößen jeweils als Fertigspritze oder Fertigen auf dem deutschen Markt verfügbar: Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder einem Fertigen N1, 1 Stück, sowie Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder einem Fertigen NG (÷), 2 Stück.

Das DIMDI regelt mit Zustimmung des Bundesministeriums für Gesundheit unter Berücksichtigung der Klassifikation nach § 73 Absatz 8 Satz 5 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch das Nähere zur Ermittlung der Packungsgrößen nach den §§ 1 ff. der Packungsgrößenverordnung. Gemäß Anlage 1 „Übersicht Messzahlen“ Abschnitt 4: abgeteilte Darreichungsformen zur Injektion oder Infusion der aktuell gültigen Packungsgrößenverordnung des DIMDI handelt es sich bei der Packung Tremfya® ohne Normgröße mit zwei Fertigspritzen bzw. Fertigen um eine zu Lasten der GKV verordnungsfähige Packungsgröße. (19)

Der AVP beträgt für Tremfya® 100 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze oder einem Fertigen N1, 1 Stück 2.996,98 € für Tremfya® 100 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze oder einem Fertigen 2 Stück, NG (÷) 5.938,03 €. Somit ergibt sich ein Preis pro Fertigspritze bzw. Fertigen von 2.996,98 € bzw. 2.969,02 €. Damit ist die Packung mit zwei Fertigspritzen bzw. Fertigen die wirtschaftlichste Packung und wird für die weiteren Berechnungen herangezogen.

*Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilanwendungsgebiet A**Adalimumab (Humira®)*

Adalimumab wird in zwei verschiedenen Packungsgrößen mit 2 und 6 Pens bzw. Fertigspritzen in der Wirkstärke 40 mg/0,4 ml angeboten. Die Preise der Fertigspritzen und -pens unterscheiden sich nicht. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 6 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 4.887,74 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen. Aufgrund der mangelnden Substituierbarkeit von Adalimumab und den entsprechenden Biosimilars findet eine gesonderte Darstellung statt.

Adalimumab Biosimilars (Amgevita®, Idacio®, Imraldi®, Hulio®, Hyrimoz®)

Adalimumab Biosimilars werden in zwei verschiedenen Normgrößen mit 1, 2 und 6 Pens bzw. Fertigspritzen in der Wirkstärke 40 mg/0,8 ml angeboten. Die Preise der Fertigspritzen und -pens unterscheiden sich nicht. Idacio® ist derzeit das preisgünstigste Adalimumab Biosimilar. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 6 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 2.575,29 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Certolizumab Pegol (Cimzia®)

Certolizumab Pegol wird in zwei verschiedenen Packungsgrößen mit 2 und 6 Pens bzw. Fertigspritzen in der Wirkstärke 200 mg angeboten. Die Preise der Fertigspritzen und -pens unterscheiden sich nicht. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 6 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 4.431,92 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Etanercept (Enbrel®)

Etanercept wird in zwei verschiedenen Packungsgrößen mit 4 und 12 Pens bzw. Fertigspritzen in der Wirkstärke 50 mg angeboten. Die Preise der Fertigspritzen und -pens unterscheiden sich nicht. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 12 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 4.122,97 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen. Aufgrund der bestehenden Festbeträge unterscheiden sich die herangezogenen Preise je Wirkstärke zwischen dem Originalanbieter und den Biosimilars untereinander nicht. Durch die mangelnde Substituierbarkeit von Etanercept und den Biosimilars findet eine gesonderte Darstellung statt.

Etanercept Biosimilars (Erelzi®, Benepali®, Nepexto®)

Etanercept Biosimilars werden in zwei verschiedenen Packungsgrößen mit 4 und 12 Pens bzw. Fertigspritzen in der Wirkstärke 50 mg angeboten. Die Preise der Fertigspritzen und -pens unterscheiden sich nicht. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 12 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 4.122,97 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Golimumab (Simponi®)

Golimumab wird in zwei verschiedenen Packungsgrößen mit 1 und 3 Fertigspritzen bzw. vorgefertigten Injektoren in der Wirkstärke 50 mg angeboten. Die Preise der Fertigspritzen und Injektoren unterscheiden sich nicht. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 3 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 5.103,56 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Infliximab (Remicade®)

Infliximab steht in den Packungsgrößen 2, 3, 4 und 5 Durchstechflaschen mit jeweils 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Die wirtschaftlichste Packung wurde anhand des Festbetrages nach Abzug der vorgeschriebenen Rabatte je mg bestimmt. Diese ist die Packung mit 5 Stück mit Kosten von 3.400,53 € pro Packung für die GKV und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen. Aufgrund der bestehenden Festbeträge unterscheiden sich die Preise je Wirkstärke zwischen dem Originalanbieter und den entsprechenden Biosimilars nicht. Durch die mangelnde Substituierbarkeit des Infliximab Originalproduktes und den Biosimilars (ausgenommen die Bioidenticals Remsima® und Inflectra®) findet eine gesonderte Darstellung statt.

Infliximab Biosimilars (Flixabi[®], Zessly[®], Inflectra[®], Remsima[®])

Infliximab Biosimilars stehen in den Packungsgrößen 2, 3, 4 und 5 Durchstechflaschen mit jeweils 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Die wirtschaftlichste Packung wurde anhand des Festbetrages nach Abzug der vorgeschriebenen Rabatte je mg bestimmt. Diese ist die Packung mit 5 Stück mit Kosten von 3.400,53 € pro Packung für die GKV und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen. Aufgrund der bestehenden Festbeträge unterscheiden sich die herangezogenen Preise je Wirkstärke zwischen dem Originalanbieter und den Biosimilars untereinander nicht.

Ixekizumab (Taltz[®])

Ixekizumab wird zwei verschiedenen Packungsgrößen mit 2 und 3 Pens bzw. Fertigspritzen in der Wirkstärke 80 mg angeboten. Die Preise der Fertigspritzen und -pens unterscheiden sich nicht. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 3 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 4.068,69 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

*Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilanwendungsgebiet B**Adalimumab (Humira[®])*

Adalimumab wird in zwei verschiedenen Packungsgrößen mit 2 und 6 Pens bzw. Fertigspritzen in der Wirkstärke 40 mg/0,4 ml angeboten. Die Preise der Fertigspritzen und -pens unterscheiden sich nicht. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 6 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 4.887,74 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen. Aufgrund der mangelnden Substituierbarkeit von Adalimumab und den entsprechenden Biosimilars findet eine gesonderte Darstellung statt.

Adalimumab Biosimilars (Amgevita[®], Idacio[®], Imraldi[®], Hulio[®], Hyrimoz[®])

Adalimumab Biosimilars werden in zwei verschiedenen Normgrößen mit 1, 2 und 6 Pens bzw. Fertigspritzen in der Wirkstärke 40 mg/0,8 ml angeboten. Die Preise der Fertigspritzen und -pens unterscheiden sich nicht. Idacio[®] ist derzeit das preisgünstigste Adalimumab Biosimilar. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 6 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 2.575,29 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Certolizumab Pegol (Cimzia[®])

Certolizumab Pegol wird in zwei verschiedenen Packungsgrößen mit 2 und 6 Pens bzw. Fertigspritzen in der Wirkstärke 200 mg angeboten. Die Preise der Fertigspritzen und -pens unterscheiden sich nicht. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 6 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 4.431,92 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Etanercept (Enbrel®)

Etanercept wird in zwei verschiedenen Packungsgrößen mit 4 und 12 Pens bzw. Fertigspritzen in der Wirkstärke 50 mg angeboten. Die Preise der Fertigspritzen und -pens unterscheiden sich nicht. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 12 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 4.122,97 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen. Aufgrund der bestehenden Festbeträge unterscheiden sich die herangezogenen Preise je Wirkstärke zwischen dem Originalanbieter und den Biosimilars untereinander nicht. Durch die mangelnde Substituierbarkeit von Etanercept und den Biosimilars findet eine gesonderte Darstellung statt.

Etanercept Biosimilars (Erelzi®, Benepali®, Nepexto®)

Etanercept Biosimilars werden in zwei verschiedenen Packungsgrößen mit 4 und 12 Pens bzw. Fertigspritzen in der Wirkstärke 50 mg angeboten. Die Preise der Fertigspritzen und -pens unterscheiden sich nicht. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 12 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 4.122,97 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Golimumab (Simponi®)

Golimumab wird in zwei verschiedenen Packungsgrößen mit 1 und 3 Fertigspritzen bzw. vorgefertigten Injektoren in der Wirkstärke 50 mg angeboten. Die Preise der Fertigspritzen und Injektoren unterscheiden sich nicht. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 3 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 5.103,56 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen

Infliximab (Remicade®)

Infliximab steht in den Packungsgrößen 2, 3, 4 und 5 Durchstechflaschen mit jeweils 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Die wirtschaftlichste Packung wurde anhand des Festbetrages nach Abzug der vorgeschriebenen Rabatte je mg bestimmt. Diese ist die Packung mit 5 Stück mit Kosten von 3.400,53 € pro Packung für die GKV und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen. Aufgrund der bestehenden Festbeträge unterscheiden sich die Preise je Wirkstärke zwischen dem Originalanbieter und den entsprechenden Biosimilars nicht. Durch die mangelnde Substituierbarkeit des Infliximab Originalproduktes und den Biosimilars (ausgenommen die Bioidenticals Remsima® und Inflectra®) findet eine gesonderte Darstellung statt.

Infliximab Biosimilars (Flixabi[®], Zessly[®], Inflectra[®], Remsima[®])

Infliximab Biosimilars stehen in den Packungsgrößen 2, 3, 4 und 5 Durchstechflaschen mit jeweils 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Die wirtschaftlichste Packung wurde anhand des Festbetrages nach Abzug der vorgeschriebenen Rabatte je mg bestimmt. Diese ist die Packung mit 5 Stück mit Kosten von 3.400,53 € pro Packung für die GKV und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen. Aufgrund der bestehenden Festbeträge unterscheiden sich die herangezogenen Preise je Wirkstärke zwischen dem Originalanbieter und den Biosimilars untereinander nicht.

Ixekizumab (Taltz[®])

Ixekizumab wird zwei verschiedenen Packungsgrößen mit 2 und 3 Pens bzw. Fertigspritzen in der Wirkstärke 80 mg angeboten. Die Preise der Fertigspritzen und -pens unterscheiden sich nicht. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 3 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 4.068,69 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Secukinumab (Cosentyx[®])

Secukinumab wird in zwei verschiedenen Packungsgrößen mit 2 und 6 Pens bzw. Fertigspritzen in der Wirkstärke 150 mg angeboten. Die Preise der Fertigspritzen und -pens unterscheiden sich nicht. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 6 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 5.041,30 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Ustekinumab (Stelara[®])

Ustekinumab gibt es in zwei verschiedenen Wirkstärken für die Psoriasis Arthritis Therapie: 45 mg und 90 mg. Es ist jeweils eine Packungsgröße mit 1 Stück im Handel verfügbar. Da die 90 mg Wirkstärke bei Patienten mit einem Körpergewicht von > 100 kg empfohlen wird und der Standardpatient gemäß der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg abgestellt wird (8), wird die Packung mit 90 mg nicht zur Ermittlung der wirtschaftlichsten Packung herangezogen. Zudem sind alle im Handel befindlichen Ustekinumab Packungen unabhängig von der enthaltenen Menge preisgleich. Nach Abzug der o.g. Rabatte in Tabelle 3-12 ist die Packung mit 45 mg, 1 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 4.827,05 € pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Methotrexat in der Kombinationstherapie

Certolizumab Pegol und Infliximab sind in Kombination mit MTX anzuwenden. Sofern Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber MTX vorliegen, können Certolizumab Pegol und Infliximab auch als Monotherapie angewendet werden. Golimumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab können in Kombination mit MTX oder allein gegeben werden.

MTX ist als Tablette in den Wirkstärken 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg und 15 mg in verschiedenen Packungsgrößen von verschiedenen Anbietern verfügbar. Aufgrund der bestehenden Festbeträge unterscheiden sich die Preise pro Wirkstärke in den verschiedenen Packungsgrößen innerhalb der Anbieter nicht. Es wurde die wirtschaftlichste Packung auf mg-Ebene ermittelt. Dabei zeigt sich, dass die Packung mit 15 mg MTX mit 30 Stück die wirtschaftlichste Packung mit Kosten in Höhe von 54,29 € pro Packung darstellt. Aus diesem Grund wird diese Packung für die weiteren Berechnungen herangezogen.

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 3-13 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 3-13: 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.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Guselkumab (Tremfya®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapien des Teilanwendungsgebietes A				
Adalimumab Certolizumab Pegol Golimumab Infliximab	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Untersuchung auf Infektionen	1 x pro Behandlung	26,1 (Adalimumab) 26,1 (Certolizumab Pegol) 12 (Golimumab) 6,5 (Infliximab)
Infliximab		Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge	1 x pro Behandlung	6,5
		Herstellung parenteraler Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Behandlung	6,5
Etanercept		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-	-
Ixekizumab		Keine zusätzlichen GKV-	-	-

		Leistungen erforderlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapien des Teilanwendungsgebietes B				
Adalimumab Certolizumab Pegol Golimumab Infliximab	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Untersuchung auf Infektionen	1 x pro Behandlung	26,1 (Adalimumab) 26,1 (Certolizumab Pegol) 12 (Golimumab) 6,5 (Infliximab)
Infliximab		Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge	1 x pro Behandlung	6,5
		Herstellung parenteraler Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Behandlung	6,5
Etanercept		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-	-
Ixekizumab		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-	-
Secukinumab		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-	-
Ustekinumab		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-	-
Methotrexat in der Kombinationstherapie^a				
Methotrexat		Komplettes Blutbild mit Differential-	Monatlich	12

		blutbild und Thrombozyten		
		Messung des MTX Blutspiegels	Monatlich	12
<p>a: Certolizumab Pegol und Infliximab sind in Kombination mit Methotrexat anzuwenden. Sofern Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber MTX vorliegen, können Certolizumab Pegol und Infliximab auch als Monotherapie angewendet werden. Golimumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab können in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden. Alle anderen o.g. Arzneimittel sind als Monotherapie zur Behandlung der Psoriasis Arthritis zugelassen.</p> <p><i>Die o.g. zusätzlichen GKV-Leistungen gelten sowohl für das Original-Arzneimittel sowie für die dazugehörigen Biosimilars</i></p> <p><u>Abkürzungen:</u> bDMARD: biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika; csDMARD: konventionelle krankheitsmodifizierende Antirheumatika; DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; MTX: Methotrexat; o.g.: oben genannt</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Da es sich bei den Behandlungen um einen kontinuierlichen Behandlungsmodus handelt, beziehen sich die Angaben der zusätzlichen GKV-Leistungen lediglich auf die Erhaltungstherapie und wurden den jeweiligen Fachinformationen der Arzneimittel entnommen. Die einmaligen Maßnahmen zu Beginn einer Behandlung wurden aus diesem Grund nicht aufgenommen.

Guselkumab (Tremfya®)

Laut Fachinformation von Guselkumab gibt es keine zusätzlichen GKV-Leistungen, die während der Behandlung anfallen (4).

Adalimumab (Humira® und Adalimumab Biosimilars am Beispiel von Imraldi®)

Laut den Fachinformationen zu Adalimumab und Adalimumab Biosimilars müssen Patienten in Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose während und nach der Behandlung engmaschig einmal pro Behandlung überwacht werden (5, 20). Im Jahr fallen 26,1 Behandlungen an.

Certolizumab Pegol (Cimzia®)

Laut Fachinformation zu Certolizumab Pegol müssen Patienten in Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose während und nach der Behandlung engmaschig einmal pro Behandlung überwacht werden (6). Im Jahr fallen 26,1 Behandlungen an.

Etanercept (Enbrel® und Etanercept Biosimilars am Beispiel von Erelzi®)

Laut den Fachinformationen zu Etanercept und Etanercept Biosimilars gibt es keine zusätzlichen GKV-Leistungen, die während der Behandlung anfallen (7, 21).

Golimumab (Simponi®)

Laut Fachinformation zu Golimumab müssen Patienten in Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose während und nach der Behandlung engmaschig einmal pro Behandlung überwacht werden (9). Im Jahr fallen 12 Behandlungen an.

Infliximab (Remicade® und Infliximab Biosimilars am Beispiel von Flixabi®)

Bei einer Behandlung mit Infliximab und Infliximab Biosimilars wird die parenterale Lösung von einer Apotheke hergestellt. Diese Zubereitung wird über die Hilfstaxe abgerechnet. Für die Applikation von Infliximab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern. (22) Während der zweistündigen Verabreichung müssen die Patienten in Bezug auf akute infusionsbedingte Reaktionen beobachtet werden (10, 17). Diese Herstellungs- und Nachsorgekosten fallen folglich bei jeder Infusion an und summieren sich im Jahr auf 6,5 Positionen. Eine regelmäßige Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, sind bei Patienten während und nach der Behandlung ebenfalls durchzuführen.

Ixekizumab (Taltz®)

Laut Fachinformation von Ixekizumab (Taltz®) gibt es keine zusätzlichen GKV-Leistungen, die während der Behandlung anfallen (11).

Methotrexat (MTX Hexal® 15 mg Tabletten)

Bei einer Therapie mit MTX Tabletten ist eine monatliche Überwachung des Blutbildes und des Methotrexat-Blutspiegels durchzuführen (14).

Secukinumab (Cosentyx®)

Laut Fachinformation von Secukinumab (Cosentyx®) gibt es keine zusätzlichen GKV-Leistungen, die während der Behandlung anfallen (12).

Ustekinumab (Stelara®)

Laut Fachinformation von Ustekinumab gibt es keine zusätzlichen GKV-Leistungen, die während der Behandlung anfallen (13).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Komplettes Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vollständiger Blutstatus (EBM: 32122) ▪ Mikroskopische Differenzierung und Beurteilung aller korpuskulären Bestandteile (EBM: 32051) 	1,10 0,40 Summe: 1,50
Überwachung des Blutspiegels von MTX: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Quantitative Bestimmung von Arzneimitteln mittels Immunoassay, z. B. Methotrexat (EBM: 32344) 	23,90
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung auf Infektionen (EBM: 32707) 	11,90
Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge – Infusionen (EBM: 01510)	48,67
Herstellung parenteraler Lösung mit monoklonalem Antikörper (Anlage 3 Teil 2)	71,00
<u>Abkürzungen:</u> EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; MTX: Methotrexat	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Kosten der jeweiligen Angaben ergeben sich aus dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Fassung vom 2. Quartal 2020 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (23). Für Infliximab wird für die Herstellung der parenteralen Lösung die Abrechnung über den Vertrag über „Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen Anlage 3 Teil 2 Ziffer 8“ herangezogen. Pro Herstellung fallen Kosten in Höhe von 71,00 € für die GKV an. (22)

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (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 3-15: 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	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Guselkumab (Tremfya®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes A			
Adalimumab ^a	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Untersuchung auf Infektionen	(26,1 x 11,90 €) 310,59 €
Summe Adalimumab			310,59 €
Certolizumab Pegol (Cimzia®)		Untersuchung auf Infektionen	(26,1 x 11,90 €) 310,59 €
Summe Certolizumab Pegol			310,59 €
Etanercept ^a		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	0 €
Golimumab (Simponi®)		Untersuchung auf Infektionen	(12 x 11,90 €) 142,80 €
Summe Golimumab			142,80 €
Infliximab ^a		Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge	(6,5 x 48,67 €) 316,36 €
		Herstellung parenteraler Lösung mit monoklonalen Antikörpern	(6,5 x 71,00 €) 461,50 €
		Untersuchung auf Infektionen	(6,5 x 11,90 €) 77,35 €
Summe Infliximab		855,21 €	

Ixekizumab (Taltz®)		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	0 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes B				
Adalimumab ^a	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Untersuchung auf Infektionen	(26,1 x 11,90 €) 310,59 €	
Summe Adalimumab			310,59 €	
Certolizumab Pegol (Cimzia®)		Untersuchung auf Infektionen	(26,1 x 11,90 €) 310,59 €	
Summe Certolizumab Pegol			310,59 €	
Etanercept ^a		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	0 €	
Golimumab (Simponi®)		Untersuchung auf Infektionen	(12 x 11,90 €) 142,80 €	
Summe Golimumab			142,80 €	
Infliximab ^a		Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge	(6,5 x 48,67 €) 316,36 €	
		Herstellung parenteraler Lösung mit monoklonalen Antikörpern	(6,5 x 71,00 €) 461,50 €	
		Untersuchung auf Infektionen	(6,5 x 11,90 €) 77,35 €	
Summe Infliximab			855,21 €	
Ixekizumab (Taltz®)			Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	0 €
Secukinumab (Cosentyx®)			Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	0 €
Ustekinumab (Stelara®)			Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	0 €

Methotrexat in der Kombinationstherapie^b			
Methotrexat (MTX Hexal [®] Tabletten)		Komplettes Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	(12 x 1,50 €) 18,00 €
		Messung des MTX Blutspiegels	(12 x 23,90 €) 286,80 €
Summe Methotrexat			304,80 €
<p>a: Die o.g. zusätzlichen GKV-Leistungen gelten sowohl für das Original-Arzneimittel sowie für die dazugehörigen Biosimilars.</p> <p>b: Certolizumab Pegol und Infliximab sind in Kombination mit Methotrexat anzuwenden. Sofern Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber MTX vorliegen, können Certolizumab Pegol und Infliximab auch als Monotherapie angewendet werden. Golimumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab können in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden. Alle anderen o.g. Arzneimittel sind als Monotherapie zur Behandlung der Psoriasis Arthritis zugelassen.</p> <p><u>Abkürzungen:</u></p> <p>bDMARD: biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika; csDMARD: konventionelle krankheitsmodifizierende Antirheumatika; DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; MTX: Methotrexat; o.g.: oben genannt</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. 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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Guselkumab (Tremfya®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	19.292,85 €	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	0 €	19.292,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes A					
Adalimumab (Humira®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	21.587,43 €	310,59 €	0 €	21.898,02 €
Adalimumab Biosimilars (Idacio®)		11.374,33 €	310,59 €	0 €	11.684,92 €
Certolizumab Pegol (Cimzia®)		18.909,44 €	310,59 €	0 €	19.220,03 €
Etanercept (Enbrel®)		17.556,94 €	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	0 €	17.556,94 €
Etanercept Biosimilars (Benepali®, Erelzi®, Nepexto®)		17.556,94 €	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	0 €	17.556,94 €
Golimumab (Simponi®)		20.584,40 €	142,80 €	0 €	20.727,20 €

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

Infliximab (Remicade®)		17.682,86	393,71 €	461,50 €	18.538,07 €
Infliximab Biosimilars (Inflectra®, Flixabi®, Remsima®, Zessly®)		17.682,86	393,71 €	461,50 €	18.538,07 €
Ixekizumab (Taltz®)		17.902,24 €	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	0 €	17.902,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes B					
Adalimumab (Humira®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	21.587,43 €	310,59 €	0 €	21.898,02 €
Adalimumab Biosimilars (Idacio®)		11.374,33 €	310,59 €	0 €	11.684,92 €
Certolizumab Pegol (Cimzia®)		18.909,44 €	310,59 €	0 €	19.220,03 €
Etanercept (Enbrel®)		17.556,94 €	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	0 €	17.556,94 €
Etanercept Biosimilars (Benepali®, Erelzi®, Nepexto®)		17.556,94 €	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	0 €	17.556,94 €
Golimumab (Simponi®)		20.584,40 €	142,80 €	0 €	20.727,20 €
Infliximab (Remicade®)		17.682,86	393,71 €	461,50 €	18.538,07 €
Infliximab Biosimilars (Inflectra®, Flixabi®,		17.682,86	393,71 €	461,50 €	18.538,07 €

Remsima®, Zessly®)					
Ixekizumab (Taltz®)		17.902,24 €	Keine zusätzlichen GKV- Leistungen notwendig	0 €	17.902,24 €
Secukinumab (Cosentyx®)		20.417,35 €	Keine zusätzlichen GKV- Leistungen notwendig	0 €	20.417,35 €
Ustekinumab (Stelara®)		21.239,02 €	Keine zusätzlichen GKV- Leistungen notwendig	0 €	21.239,02 €
Methotrexat in der Kombinationstherapie^a					
Methotrexat (MTX Hexal® Tabletten)		110,41 €	304,80 €	0 €	415,21 €
<p>a: Certolizumab Pegol und Infliximab sind in Kombination mit Methotrexat anzuwenden. Sofern Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber MTX vorliegen, können Certolizumab Pegol und Infliximab auch als Monotherapie angewendet werden. Golimumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab können in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden. Alle anderen o.g. Arzneimittel sind als Monotherapie zur Behandlung der Psoriasis Arthritis zugelassen.</p> <p><u>Abkürzungen:</u> bDMARD: biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika; csDMARD: konventionelle krankheitsmodifizierende Antirheumatika; DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; o.g.: oben genannt</p>					

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient wird die benötigte Anzahl an Pens/Fertigspritzen/Tabletten kaufmännisch gerundet.

Guselkumab

Tabelle 3-17: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Guselkumab

Tremfya®					
Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungs- größe (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Fertigpen in €	Benötigte Anzahl Fertigpens/ Jahr	Jahrestherapiek osten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
100 mg x 2	5.936,26 €	653 mg	2.968,13 €	6,5 (653 mg /100 mg)	19.292,85 € [2.968,13 € x 6,5]
<p>a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung für die Rechnung berücksichtigt</p> <p>b: Da für Guselkumab eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet</p> <p><u>Abkürzungen:</u> DDD: Daily Defined Dose; mg: Milligramm</p>					

*Zweckmäßige Vergleichstherapien der Teilanwendungsgebiete A und B*Adalimumab

Tabelle 3-18: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Adalimumab

Humira®					
Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungs- größe (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Fertigpen in €	Benötigte Anzahl Fertigpens/ Jahr	Jahrestherapiek osten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
40 mg x 6	4.887,74 €	1.059 mg	814,62 €	26,5 (1.059 mg /40 mg)	21.587,43 € [814,62 € x 26,5]
<p>a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung für die Rechnung berücksichtigt</p> <p>b: Da für Adalimumab eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet</p> <p><u>Abkürzungen:</u> DDD: Daily Defined Dose; mg: Milligramm</p>					

Tabelle 3-19: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Adalimumab Biosimilars

Idacio®					
Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungs- größe (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Fertigpen in €	Benötigte Anzahl Fertigpens/ Jahr	Jahrestherapiekos- ten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
40 mg x 6	2.575,29 €	1.059 mg	429,22 €	26,5 (1.059 mg /40 mg)	11.374,33 € [429,22 € x 26,5]
<p>a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung für die Rechnung berücksichtigt</p> <p>b: Da für Adalimumab eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet</p> <p><u>Abkürzungen:</u> DDD: Daily Defined Dose; mg: Milligramm</p>					

Certolizumab Pegol

Tabelle 3-20: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Certolizumab Pegol

Cimzia®					
Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungs- größe (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Fertigpen in €	Benötigte Anzahl Fertigpens/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
200 mg x 6	4.431,92 €	5.110 mg	738,65 €	25,6 (5.110 mg /200 mg)	18.909,44 € [738,65 € x 25,6]
<p>a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung die Rechnung berücksichtigt</p> <p>b: Da für Certolizumab Pegol eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet</p> <p><u>Abkürzungen:</u> DDD: Daily Defined Dose; mg: Milligramm</p>					

Etanercept

Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Etanercept

Enbrel®					
Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungs- größe (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Fertigpen in €	Benötigte Anzahl Fertigpens/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
50 mg x 12	4.122,97 €	2.555 mg	343,58 €	51,1 (2.555 mg /50 mg)	17.556,94 € [343,58 € x 51,1]
<p>a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung für die Rechnung berücksichtigt</p> <p>b: Da für Etanercept eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet</p> <p><u>Abkürzungen:</u></p> <p>DDD: Daily Defined Dose; mg: Milligramm</p>					

Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Etanercept Biosimilars

Etanercept Biosimilars (Erelzi®, Benepali®, Nepexto®)					
Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungs- größe (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Fertigpen in €	Benötigte Anzahl Fertigpens/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
50 mg x 12	4.122,97 €	2.555 mg	343,58 €	51,1 (2.555 mg /50 mg)	17.556,94 € [343,58 € x 51,1]
<p>a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung für die Rechnung berücksichtigt</p> <p>b: Da für Etanercept eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet</p> <p><u>Abkürzungen:</u></p> <p>DDD: Daily Defined Dose; mg: Milligramm</p>					

Golimumab

Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Golimumab

Simponi®					
Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungs- größe (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Fertigpen in €	Benötigte Anzahl Fertigpens/ Jahr	Jahrestherapie kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
50 mg x 3	5.103,56 €	606 mg	1.701,19 €	12,1 (606 mg /50 mg)	20.584,40 € [1.701,19 € x 12,1]
<p>a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung für die Rechnung berücksichtigt</p> <p>b: Da für Golimumab eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet</p> <p><u>Abkürzungen:</u> DDD: Daily Defined Dose; mg: Milligramm</p>					

Infliximab

Tabelle 3-24: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Infliximab

Remicade®					
Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungs- größe (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Infusions- lösung in €	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
100 mg x 5	3.400,53 €	2.600 mg	680,11 €	26,0 (2.600 mg /100 mg)	17.682,86 [680,11 € x 26,0]
<p>a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung auf mg Ebene für die Rechnung berücksichtigt</p> <p>b: Da für Infliximab in der Indikation Psoriasis Arthritis keine amtliche DDD vorliegt, wird laut Fachinformation gerechnet. Ein Standardpatient gemäß „Mikrozensus 2017“ hat ein durchschnittliches Gewicht von 77 kg. Die gewichtsabhängige Dosierung bei Psoriasis Arthritis Patienten liegt bei 385 mg pro Gabe (5 mg /kg x 77 kg = 385 mg). Diese Menge kann aus 4 x 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (PIK) durch die Apotheke entnommen werden (400 mg pro Gabe). Es entsteht somit effektiv ein höherer Verbrauch von 400 mg pro Gabe der den o.g. Jahrestherapiekosten zu Grunde gelegt wurde.</p> <p><u>Abkürzungen:</u> DDD: Daily Defined Dose; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; o.g.: oben genannt; PIK: Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</p>					

Tabelle 3-25: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Infliximab Biosimilars

Infliximab Biosimilars (Inflectra[®], Flixabi[®], Remsima[®], Zessly[®])					
Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Infusionslösung in €	Benötigte Anzahl Infusionslösung/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
100 mg x 5	3.400,53 €	2.600 mg	680,11 €	26,0 (2.600 mg /100 mg)	17.682,86€ [680,11 € x 26,0]
<p>a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung auf mg Ebene für die Rechnung berücksichtigt</p> <p>b: Da für Infliximab in der Indikation Psoriasis Arthritis keine amtliche DDD vorliegt, wird laut Fachinformation gerechnet. Ein Standardpatient gemäß „Mikrozensus 2017“ hat ein durchschnittliches Gewicht von 77 kg. Die gewichtsabhängige Dosierung bei Psoriasis Arthritis Patienten liegt bei 385 mg pro Gabe (5 mg /kg x 77 kg = 385 mg). Diese Menge kann aus 4 x 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (PIK) durch die Apotheke entnommen werden (400 mg pro Gabe). Es entsteht somit effektiv ein höherer Verbrauch von 400 mg pro Gabe der den o.g. Jahrestherapiekosten zu Grunde gelegt wurde.</p> <p><u>Abkürzungen:</u> DDD: Daily Defined Dose; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; o.g.: oben genannt; PIK: Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</p>					

Ixekizumab

Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ixekizumab

Taltz[®]					
Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Fertipen in €	Benötigte Anzahl Fertigpens/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
80 mg x 3	4.068,69 €	1.059 mg	1.356,23 €	13,2 (1.059 mg /80 mg)	17.902,24 € [1.356,23 € x 13,2]
<p>a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung für die Rechnung berücksichtigt</p> <p>b: Da für Ixekizumab eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet</p> <p><u>Abkürzungen:</u> DDD: Daily Defined Dose; kg: Kilogramm; mg: Milligramm</p>					

Secukinumab

Tabelle 3-27: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Secukinumab

Cosentyx®					
Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungs- größe (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Fertigpen in €	Benötigte Anzahl Fertigpens/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
150 mg x 6	5.041,30 €	3.650 mg	840,22 €	24,3 (3.650 mg /150 mg)	20.417,35 € [840,22 € x 24,3]
<p>a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung für die Rechnung berücksichtigt</p> <p>b: Da für Secukinumab eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet</p> <p><u>Abkürzungen:</u></p> <p>DDD: Daily Defined Dose; mg: Milligramm</p>					

Ustekinumab

Tabelle 3-28: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ustekinumab

Stelara®					
Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungs- größe (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Fertigpen in €	Benötigte Anzahl Fertigspritze/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
45 mg x 1	4.827,05 €	197 mg	4.827,05 €	4,4 (197 mg /45 mg)	21.239,02 € [4.827,05 € x 4,4]
<p>a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung für die Rechnung berücksichtigt</p> <p>b: Da für Ustekinumab eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet</p> <p><u>Abkürzungen:</u></p> <p>DDD: Daily Defined Dose; mg: Milligramm</p>					

Methotrexat in der Kombinationstherapie^a

Tabelle 3-29: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für MTX in der Kombinationstherapie

MTX HEXAL 15 mg Tabletten					
Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungs- größe (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte) ^b	Jahresbedarf ^c	Preis pro Tablette in €	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
15 mg x 30	54,29 €	913 mg	1,81 €	61 (913 mg /15 mg)	110,41 € [1,81 € x 61]
<p>a: Certolizumab Pegol und Infliximab sind in Kombination mit Methotrexat anzuwenden. Sofern Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber MTX vorliegen, können Certolizumab Pegol und Infliximab auch als Monotherapie angewendet werden. Golimumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab können in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden. Alle anderen o.g. Arzneimittel sind als Monotherapie zur Behandlung der Psoriasis Arthritis zugelassen.</p> <p>b: Es wurde die wirtschaftlichste Packung für die Rechnung berücksichtigt</p> <p>c: Da für Methotrexat eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet</p> <p><u>Abkürzungen:</u> DDD: Daily Defined Dose; mg: Milligramm; MTX: Methotrexat; o.g.: oben genannt</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 nachfolgenden Angaben zu den Versorgungsanteilen basieren auf den Angaben des Abschnitts 3.2.

Als geschätzte Spanne für die Zielpopulation in der GKV im Anwendungsgebiet von Guselkumab wurde für die Teilanwendungsgebiete A und B im Abschnitt 3.2.4 Folgendes angegeben:

- Teilanwendungsgebiet A: 5.015 - 23.335
- Teilanwendungsgebiet B: 12.628

Es ist davon auszugehen, dass Guselkumab nicht bei der gesamten Anzahl der Patienten im Teilanwendungsgebiet A und B angewendet wird, wodurch real ein niedrigerer Versorgungsanteil als die angegebene Zielpopulationsgröße resultiert. Dies lässt sich grundsätzlich nicht zuletzt durch die dynamischen Entwicklungen bezüglich der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen in der Indikation Psoriasis Arthritis begründen. Wie in Abschnitt 3.2.2 ausführlich beschrieben, hat sich die Therapielandschaft zur Behandlung der Psoriasis Arthritis in den letzten Jahren durch neue Zulassungen mit erweiterten Anwendungsgebieten verändert. Im Anwendungsgebiet stehen den Ärzten die seit mehreren Jahren zugelassenen innovativen Wirkstoffe Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab Pegol, Apremilast, Secukinumab sowie die seit 2018 zugelassenen Produkte Ixekizumab und Tofacitinib zur Verfügung. Des Weiteren ist unter Berücksichtigung von laufenden klinischen Studienprogrammen in den Folgejahren mit weiteren Zulassungen von neuen Therapieoptionen in der Indikation Psoriasis Arthritis zu rechnen, wodurch sich für Patienten und Ärzte gleichermaßen ein differenziertes Portfolio an Therapieoptionen ergibt, aus dem patientenindividuell die bestmögliche Behandlungsalternative auszuwählen ist. Wie unter Abschnitt 3.2.2 beschrieben, spielen bei der Wahl der zur Verfügung stehenden Optionen die unterschiedlichen Ausprägungen der vielfältig möglichen Krankheitsmanifestationen und Komorbiditäten eine zentrale Rolle, wodurch sich pauschale Aussagen hinsichtlich möglicher Versorgungsanteile verbieten.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Angesichts der üblichen Symptomatik wird davon ausgegangen, dass die lebenslange Therapie mit konventionell systemischen Therapien und Biologika vorwiegend im ambulanten Sektor erfolgt.

Therapieabbrüche

Guselkumab ist seit Ende 2017 für die Plaque Psoriasis zugelassen, sodass bereits Daten zur Langzeitwirkung und vor allem Langzeitsicherheit und -verträglichkeit vorliegen. (24, 25) Die vorliegenden Daten bestätigen, dass es sich bei Guselkumab um ein wirksames und insbesondere sicheres Biologikum handelt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass Therapieabbrüche einen zu vernachlässigenden Aspekt darstellen und von einer geringen Verminderung der Patientenzahl durch Therapieabbrüche aller Art auszugehen ist. In den Zulassungsstudien DISCOVER 1 und DISCOVER 2 wurden unter Behandlung mit Guselkumab über den Zeitraum eines Jahres Abbruchraten von weniger als 10 % beobachtet (26, 27). Die Übertragung von Abbruchraten aus klinischen Studien auf die tatsächliche Versorgungssituation ist mit großer Unsicherheit behaftet, da Patienten die Studienteilnahme aus verschiedenen Gründen beenden können. Dennoch bestätigen die geringen Abbruchraten die zu vernachlässigende Verminderung der Patientenzahl durch Therapieabbrüche.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation sind Patienten mit schwerwiegenden Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff Guselkumab, einem anderen im Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteil oder mit klinisch relevanten aktiven Infektionen z. B. aktive Tuberkulose, kontraindiziert. (4)

Patientenpräferenz

Generell sollten individuelle Patientenpräferenzen bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden. Wie unter Abschnitt 3.2.2 beschrieben empfand über die Hälfte der Patienten mit Psoriasis Arthritis ihre Behandlung als belastend. Rund 90 % der Patienten mit einer Psoriasis Arthritis gaben an, dass ein therapeutischer Bedarf für bessere Therapien zur Behandlung der Psoriasis Arthritis und der Plaque Psoriasis bestehe. (28) Die Beteiligung der Haut als Krankheitsdomäne bei der Psoriasis Arthritis zeigte neben der Gelenksymptomatik einen hohen Einfluss auf die Lebensqualität. Abschnitt 3.2.5 kann entnommen werden, dass 84 % der Zielpopulation neben der Psoriasis Arthritis auch eine Plaque Psoriasis Diagnose kodiert bekommen haben. In der Fachliteratur finden sich ähnliche Angaben dazu, die die Annahme noch zusätzlich untermauert, dass fast alle Patienten (85 % - 94 %) mit einer Psoriasis Arthritis ebenfalls an einer nicht näher spezifizierten Plaque Psoriasis erkrankt sind (29, 30).

Da Guselkumab die für den Patienten wichtigsten patientenrelevanten Therapieziele erfüllt, d.h. als eines der wenigen bDMARD mit einer Zulassung für Plaque Psoriasis und Psoriasis Arthritis (4) sowohl die Gelenksymptomatik als auch die häufig vorkommende und belastende Hautbeteiligung adressieren kann, kann davon ausgegangen werden, dass eine gewisse Präferenz der Patienten für eine Therapie mit Guselkumab vorliegen wird (31, 32).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 0 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Abschnitt 3.3 werden die Therapiekosten je Arzneimittel in den Teilanwendungsgebieten A und B für alle Patienten mit Psoriasis Arthritis kalkuliert, die für eine Therapie mit Guselkumab generell geeignet sind.

Da aber auf Basis der zuvor aufgeführten Gründe nur unter sehr großer Unsicherheit bestimmt werden könnte, wie viele Patienten in der Versorgung auch tatsächlich mit Guselkumab behandelt werden, wird auf eine exakte Benennung der zu erwartenden Versorgungsanteile und der sich daraus abgeleiteten jährlichen Kosten verzichtet.

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 Apothekenabgabepreise der berücksichtigten Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe zum Stichtag 15. Oktober 2020 entnommen (18).

Die Angaben zum Verbrauch der Arzneimittel und den notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Die Verbrauchsangaben wurden der ATC-Klassifikation aus der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD Angaben für Deutschland für das Jahr 2020 entnommen (16).

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurde der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ entnommen (8).

Zur Abrechnung der Herstellung von parenteraler Lösung wurde der Vertrag über „Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen Anlage 3 Teil 2 Ziffer 6“ herangezogen (22).

Die Kostenangaben für Gebührenordnungspositionen ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 10,8226 Cent je Punkt für das Jahr 2020 (23, 33).

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 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). Vom 16. August 2018* 2018 [11.05.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5189/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_TrG-15-10-2018.pdf.
2. 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 Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). Vom 21. Februar 2019* 2019 [11.05.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5588/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_TrG.pdf.
3. GKV-Spitzenverband. *Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der Fassung vom 01. April 2020* 2020 [20.08.2020]. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/apotheken/Rahmenvertrag_nach_129_Abs.2_SGB_V_vom_01.04.2020_.pdf.
4. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung. Stand: Dezember 2020.* 2020.
5. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand: November 2019* 2019 [12.05.2020]. www.fachinfo.de.
6. UCB Pharma S.A. *Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Februar 2020* 2020 [12.05.2020]. www.fachinfo.de.
7. Pfizer Europe MA EEIG. *Fachinformation Enbrel® 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze Stand: November 2019* 2019 [12.05.2020]. www.fachinfo.de.
8. Statistisches Bundesamt (destatis). *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. Erschienen am 2. August 2018* 2018 [20.08.2020]. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf>.

9. MSD SHARP & DOHME GMBH. *Fachinformation Simponi[®] 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze Stand: April 2019 2019* [12.05.2020]. www.fachinfo.de.
10. Janssen Biologics B.V. *Fachinformation REMICADE[®] 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: September 2019 2019* [12.05.2020]. www.fachinfo.de.
11. Eli Lilly Nederland B.V. *Fachinformation Taltz[®]. Stand: Mai 2018 2018* [11.05.2020]. www.fachinfo.de.
12. Novartis Europharm Limited. *Cosentyx[®] 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Oktober 2019 2019* [20.08.2020]. www.fachinfo.de.
13. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation STELARA[®] 45 mg/90 mg Injektionslösung. STELARA[®] 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Februar 2020 2020* [20.08.2020]. www.fachinfo.de.
14. Hexal AG. *MTX Hexal[®] Tabletten Stand: Mai 2018 2018* [20.08.2020]. www.fachinfo.de.
15. 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 (neues Anwendungsgebiet). Vom 2. Juni 2016 2016* [20.08.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3798/2016-06-02_AM-RL-XII_Secukinumab-nAWG_D-202_TrG.pdf.
16. DIMDI. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 2019* [20.08.2020]. <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/anzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>.
17. Samsung Bioepis NL B.V. *Fachinformation Flixabi 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2020 2020* [12.05.2020]. www.fachinfo.de.
18. LAUER-FISCHER GmbH. *Lauer-Taxe mit Stand vom 15.10.2020. 2020.*
19. DIMDI. *Packungsgrößen. Anlage 1. Übersicht über Messzahlen. Stand. 14.01.2020 2020* [20.08.2020]. <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/anzneimittel/packungsgroessen/anlage1/packungsgroessen-anlage-1-201307.pdf>.
20. Samsung Bioepis NL B.V. *Fachinformation Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/ Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Januar 2020 2020* [20.08.2020]. www.fachinfo.de.

21. Sandoz GmbH. *Fachinformation Erelzi®*. Stand: November 2019 2019 [20.08.2020]. www.fachinfo.de.
22. GKV-Spitzenverband. *Ergänzungsvereinbarung. Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 1. März 2020* 2020 [20.08.2020]. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsver_einbarung.pdf.
23. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2020* 2020 [20.08.2020]. <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.
24. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. *Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial*. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):405-417.
25. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. *Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial*. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):418-431.
26. Janssen Research and Development. *60-Week Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s). DISCOVER-1*. 9 April 2020. 2020.
27. Janssen Research and Development. *52-Week Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. DISCOVER-2*. 27 March 2020. 2020.
28. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. *Psoriatic Arthritis and Burden of Disease: Patient Perspectives from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPPS) Survey*. *Rheumatol Ther*. 2016;3(1):91-102.
29. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. *Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study*. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):233-239.
30. Krueger GG. *Clinical features of psoriatic arthritis*. *Am J Manag Care*. 2002;8(6 Suppl):S160-170.

31. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, et al. *Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNFalpha inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial*. The Lancet. 2020;395(10230):1115-1125.
32. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. *Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial*. The Lancet. 2020;395(10230):1126-1136.
33. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Orientierungswert für alle ärztlichen und psychotherapeutischen Leistungen*. *Praxisnachrichten vom 23.08.2019 2020* [20.08.2020]. https://www.kbv.de/html/1150_41903.php.

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 Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Tremfya® (Wirkstoff: Guselkumab) 100 mg Injektionslösung entnommen (1).

Einige Informationen sind jedoch zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vollständig implementiert. Der letzte Stand der Information befindet sich in der Zusammenfassung der Produkteigenschaften (*engl. Summary of Product Characteristics*), Rubrik Product Information, verfügbar über die Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), auf der Webseite des Arzneimittels

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>.

Guselkumab ist ein rein humaner monoklonaler Immunglobulin G1-Lambda (IgG1λ)-Antikörper (mAk) gegen das Interleukin(IL) 23-Protein, hergestellt durch rekombinante Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Technologie in einer Chinese-Hamster-Ovary (CHO)-Zelllinie.

Tremfya® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis indiziert, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Weiterhin ist Tremfya®, als Monotherapie oder in Kombination mit MTX, für die Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene DMARD Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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

Tremfya® ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes bestimmt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen hat, für die Tremfya® indiziert ist.

Anforderungen an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse in der Infrastruktur notwendig.

Dosierung und Anforderungen an die Behandlungsdauer

Plaque Psoriasis

Die empfohlene Dosis für Tremfya® beträgt 100 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen.

Bei Patienten, die nach 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Psoriasis Arthritis

Die empfohlene Dosis von Tremfya® beträgt 100 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen (Q8W). Bei Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung ein hohes Risiko für Gelenkschäden haben, kann eine Dosis von 100 mg alle 4 Wochen (Q4W) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Bei Patienten, die nach 24 Wochen Behandlungsdauer auf die Therapie nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Erforderliche kurz-/langfristige Überwachungsmaßnahmen

Bestimmung der hepatischen Transaminasen

In klinischen Studien zur Psoriasis Arthritis wurde bei Patienten, die mit Tremfya® Q4W behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Tremfya® Q8W oder Placebo behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von Leberenzym erhöhungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8, Tabelle 2 der Fachinformation).

Bei der Verschreibung von Tremfya® Q4W bei Psoriasis Arthritis wird empfohlen, die Leberenzymwerte zu Beginn und anschließend im Rahmen der routinemäßigen Patientenbehandlung zu überprüfen. Wenn Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) beobachtet werden und der Verdacht auf eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung besteht, sollte die Anwendung von Tremfya® vorübergehend unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit CYP450-Substraten

In einer Phase I-Studie an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis waren die Veränderungen der systemischen Expositionen (C_{max} und AUC_{inf}) von Midazolam, S-Warfarin, Omeprazol, Dextromethorphan und Coffein nach einer Einzeldosis von Guselkumab klinisch nicht relevant, was darauf hindeutet, dass Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Guselkumab und Substraten unterschiedlicher CYP-Enzyme (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP1A2) unwahrscheinlich sind. Bei gleichzeitiger Anwendung von Guselkumab und CYP450-Substraten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitige Immunsuppressiva- oder Phototherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tremfya® in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, wurden in klinischen Studien zur Plaque Psoriasis nicht untersucht.

Weitere Hinweise:

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung. Wenn möglich, sollten Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden.

Nach angemessener Schulung in subkutaner Injektionstechnik können Patienten Tremfya® selbst injizieren, wenn der Arzt dies für angebracht hält. Jedoch soll der Arzt eine entsprechende medizinische Nachbeobachtung der Patienten sicherstellen. Die Patienten sind angewiesen, die vollständige Menge an Tremfya® gemäß der Beilage „Hinweise zur Anwendung“, die der Verpackung beiliegt, zu injizieren.

Nach der Entnahme von Tremfya® aus dem Kühlschrank ist die Fertigspritze oder der Fertigpen im Umkarton zu belassen und bis zur Injektion 30 Minuten zu warten, damit die Fertigspritze oder der Fertigpen Raumtemperatur erreicht. Die Fertigspritze oder der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden.

Vor Gebrauch der Fertigspritze oder des Fertigpens empfiehlt es sich, diese visuell zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos bis hellgelb sein und kann wenige kleine weiße oder durchsichtige Partikel enthalten. Tremfya® darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung trübe oder verfärbt ist oder große Partikel enthält.

Jeder Packung Tremfya® liegt eine Beilage mit dem Titel „Hinweise zur Anwendung“ bei, in welcher die Vorbereitung und Anwendung der Fertigspritze oder des Fertigpens ausführlich beschrieben sind.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten ≥ 65 Jahre und sehr begrenzte Erfahrungen zu Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) vor.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Tremfya® wurde bei diesen Patientengruppen nicht untersucht. Es können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Bezüglich weiterer Angaben zur Elimination von Guselkumab siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tremfya® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und für mindestens 12 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Guselkumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tremfya® während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Guselkumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliche IgGs in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und bald darauf auf niedrige Konzentrationen absinken; daher kann ein Risiko für das gestillte Kind während dieser Zeit nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Tremfya® Therapie für die Frau, muss entschieden werden, ob die Behandlung mit Tremfya® zu unterbrechen ist oder auf die Einleitung der Therapie verzichtet werden soll. Bezüglich Angaben zum Übergang von Guselkumab in die Muttermilch von Tieren (Javaneraffen) siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation.

Fertilität

Die Wirkung von Guselkumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Gegenanzeigen

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

Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit bei biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten Name und Chargenbezeichnung des verabreichten Produkts deutlich protokolliert werden.

Infektionen

Tremfya® kann das Infektionsrisiko erhöhen. Eine Behandlung mit Tremfya® sollte bei Patienten mit klinisch relevanten aktiven Infektionen erst nach dem Abklingen oder einer angemessenen Behandlung der Infektion eingeleitet werden.

Mit Tremfya® behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch relevanten chronischen oder akuten Infektion auftreten. Wenn ein Patient eine klinisch relevante oder schwerwiegende Infektion entwickelt oder nicht auf die Standardtherapie reagiert, sollte er engmaschig überwacht und Tremfya® bis zum Abklingen der Infektion abgesetzt werden.

Tuberkulose-Untersuchung vor der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Tremfya® sollten die Patienten auf eine Tuberkulose (TB)-Infektion untersucht werden. Patienten, die Tremfya® erhalten, sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Vorgeschichte, bei denen kein angemessener Behandlungsverlauf bestätigt werden kann, sollte vor dem Einleiten der Behandlung mit Tremfya® eine Anti TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Überempfindlichkeit

Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, berichtet. Einige schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen traten mehrere Tage nach der Behandlung mit Guselkumab auf, darunter Fälle mit Urtikaria und Dyspnoe. Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Anwendung von Tremfya® unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Erhöhung der hepatischen Transaminasen

In klinischen Studien zur Psoriasis Arthritis wurde bei Patienten, die mit Tremfya® Q4W behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Tremfya® Q8W oder Placebo behandelt

wurden, eine erhöhte Inzidenz von Leberenzym erhöhungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8, Tabelle 2 der Fachinformation).

Bei der Verschreibung von Tremfya® Q4W bei Psoriasis Arthritis wird empfohlen, die Leberenzymwerte zu Beginn und anschließend im Rahmen der routinemäßigen Patientenbehandlung zu überprüfen. Wenn Erhöhungen von ALT (Alanin-Aminotransferase) oder AST (Aspartat-Aminotransferase) beobachtet werden und der Verdacht auf eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung besteht, sollte die Anwendung von Tremfya® vorübergehend unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist.

Impfungen

Vor dem Einleiten der Therapie mit Tremfya® sollte die Durchführung aller angebrachten Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfpfehlungen in Erwägung gezogen werden. Bei mit Tremfya® behandelten Patienten sollten keine Lebendimpfstoffe angewendet werden. Es liegen keine Daten bezüglich des Ansprechens auf Lebend- oder Totimpfstoffe vor.

Vor einer Impfung mit viralen oder bakteriellen Lebendimpfstoffen muss die Behandlung mit Tremfya® nach der letzten Gabe für mindestens 12 Wochen ausgesetzt werden und kann frühestens 2 Wochen nach der Impfung wieder aufgenommen werden. Zur weiteren Information und Anleitung zur gleichzeitigen Anwendung von Immunsuppressiva nach der Impfung sollten die verordnenden Ärzte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des spezifischen Impfstoffs heranziehen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex IIb Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen (3).

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe oder den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Die Anforderungen an die Einreichung von Periodic Safety Update Reports (PSUR) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex IId des EPAR „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ (3).

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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 Maßnahmen zur Risikominimierung (engl. Proposed Risk Minimization Activities) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (4) beschrieben. Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind wie folgt beschrieben:

Dies ist eine Zusammenfassung des RMPs für Tremfya®. Die RMP-Details geben Informationen zu den wichtigen Risiken von Tremfya® und wie diese Risiken minimiert werden und wie mehr Informationen bereitgestellt werden können, um über die Risiken und Unsicherheiten von Tremfya® zu informieren (fehlende Informationen).

Die SmPC und die Packungsbeilage von Tremfya® geben wesentliche Informationen für medizinisches Fachpersonal und Patienten darüber, wie Tremfya® angewendet werden soll.

Diese Zusammenfassung des RMP für Tremfya® sollte im Zusammenhang mit all diesen Informationen gelesen werden, einschließlich des Bewertungsberichts der Evaluierung und seiner Zusammenfassung in einfacher Sprache.

Wichtige neue Bedenken oder Änderungen an den bestehenden Informationen werden in Aktualisierungen des RMPs von Tremfya® aufgenommen.

Das Arzneimittel und wofür es angewendet wird

Tremfya® ist für die Anwendung bei Erwachsenen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis und aktive Psoriasis Arthritis (siehe SmPC für die vollständigen Indikationen) zugelassen. Es enthält Guselkumab als Wirkstoff und wird durch subkutane Injektion verabreicht.

Weitere Informationen über die Bewertung des Nutzens von Tremfya® befinden sich in der Rubrik Tremfya® EPAR, einschließlich seiner Zusammenfassung, verfügbar über die Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), auf der Webseite des Medikaments:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004271/human_med_002183.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels und Aktivitäten zur Minimierung oder weiterer Charakterisierung der Risiken

Wichtige Risiken von Tremfya® zusammen mit Maßnahmen zur Minimierung solcher Risiken und den vorgeschlagenen klinischen Studien, um mehr über die Risiken von Tremfya® zu erfahren, werden im Folgenden beschrieben.

Maßnahmen zur Minimierung der für Arzneimittel ermittelten Risiken können sein:

- Spezifische Informationen, wie Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Hinweise zur korrekten Anwendung, in der Packungsbeilage und in der Fachinformation, die an die Patienten und medizinisches Fachpersonal adressiert sind.
- Wichtige Hinweise auf der Verpackung des Arzneimittels
- Die zugelassene Packungsgröße – die Menge an Arzneimittel in einer Packung wurde so gewählt, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel korrekt angewendet wird;
- Der Rechtsstatus des Arzneimittels – die Art und Weise, wie ein Arzneimittel an den Patienten abgegeben wird (z. B. mit oder ohne Verschreibung) kann helfen, die Risiken zu minimieren.

Zusammen bilden diese Maßnahmen routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung.

Zusätzlich zu diesen Maßnahmen werden kontinuierlich Informationen über Nebenwirkungen gesammelt, regelmäßig analysiert, einschließlich der Bewertung des PSUR, so dass bei Bedarf sofortige Maßnahmen ergriffen werden können. Diese Maßnahmen bilden routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten.

Wenn wichtige Informationen, die die sichere Anwendung von Tremfya® beeinträchtigen können, noch nicht vorliegen, werden sie unter „fehlende Informationen“ unten aufgelistet.

Liste der wichtigsten Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige Risiken von Tremfya® sind Risiken, die ein spezielles Risikomanagement erfordern, um das Risiko weiter zu untersuchen oder zu minimieren, damit das Arzneimittel sicher angewendet werden kann. Wichtige Risiken können als identifiziert oder potenziell angesehen werden. Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die ein ausreichender Nachweis für einen Zusammenhang mit dem Einsatz von Tremfya® vorliegt. Potenzielle Risiken sind Bedenken, bei denen aufgrund der verfügbaren Daten ein Zusammenhang mit der Verwendung dieses Arzneimittels möglich ist, dieser Zusammenhang aber noch nicht etabliert wurde und einer weiteren Bewertung bedarf. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und gesammelt werden müssen (z. B. über die langfristige Verwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-30: Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen	
Wichtige identifizierte Risiken	keine
Wichtige potenzielle Risiken	Schwerwiegende Infektionen Malignität Serumkrankheit Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)
Fehlende Informationen	Anwendung während der Schwangerschaft Anwendung bei Patienten ≥ 65 Jahre Langfristige Sicherheit von Guselkumab

Zusammenfassung der wichtigen Risiken

Tabelle 3-31: Wichtiges potenzielles Risiko: Schwerwiegende Infektionen

Wichtiges potenzielles Risiko: Schwerwiegende Infektionen	
Nachweis für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Präklinische Daten in Mäusen deuten darauf hin, dass eine Blockade von Interleukin (IL)-23 Patienten für eine Infektion prädisponieren könnte. Auch wenn schwerwiegende Infektionen bei Patienten berichtet wurden, die mit Guselkumab in klinischen Studien und nach Markteinführung behandelt wurden, deuten die verfügbaren kumulativen Informationen jedoch nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen bei Patienten die mit Guselkumab behandelt wurden, hin.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer schweren Infektion gehören klinisch bedeutsame metabolische und endokrine Störungen wie Diabetes, Fettleibigkeit, Schilddrüsenerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (KHK), und Nieren- und Lebererkrankungen, fortgeschrittenes Alter, und die begleitende Therapie mit Kortikosteroiden, andere Biologika (einschließlich Tumor-Nekrose Faktor [TNF]-Inhibitoren) und anderen Immunsuppressiva. <i>Tuberkulose (TB):</i> Die häufigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Tuberkulose umfassen Erkrankungen, die das Immunsystem schwächen (z.B. fortgeschrittenes Alter, Infektion mit dem menschlichen Immunschwächevirus [HIV]), Alkoholmissbrauch, Malignität, Kortikosteroide oder andere immunsuppressive Arzneimittel wie Methotrexat [MTX], Bindegewebserkrankungen, Nierenversagen, Diabetes und Schwangerschaft). Die Exposition gegenüber TB ist auch ein Risikofaktor für die Entwicklung von TB. Patienten, die in den Ländern leben, die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Land mit einer hohen Tuberkuloselast (Inzidenz: >300 Tuberkulosefälle/100.000 Einwohner/Jahr) betrachtet werden oder die dorthin gereist sind, können einem höheren Risiko ausgesetzt sein. Exposition in der Gesundheitsversorgung oder in Einrichtungen mit hoher Dichte (d.h. in Gefängnissen) kann bei den betroffenen Patienten zu einem höheren Risiko der Entwicklung von TB führen. Die Möglichkeit einer latenten TB muss in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten, die aus Ländern mit

Wichtiges potenzielles Risiko: Schwerwiegende Infektionen	
	einer hohen TB-Prävalenz eingewandert sind, dorthin gereist sind oder engen Kontakt mit einer Person mit aktiver TB hatten. Bei Patienten, die schwer erkrankt sind oder immungeschwächt sind, können Tuberkulin-Tests falsch negative Ergebnisse liefern.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) • Abschnitt 4.3 der Fachinformation (Gegenanzeigen) • Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CNTO1959PSO3001 • CNTO1959PSO3002 • CNTO1959PSA3002 • Register C0168Z03 • PsoBEST Register (CNTO1959PSO4001) <p>Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.</p>

Tabelle 3-32: Wichtiges potenzielles Risiko: Malignität

Wichtiges potenzielles Risiko: Malignität	
Nachweis für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Es wurde kein erhöhtes Risiko für Malignität nach der Durchführung einer 5-wöchigen intravenösen (subchronisch) und einer 24-wöchigen subkutanen (chronische) Studie mit einer 3-monatigen Pause von Guselkumab in Cynomolgus-Affen beobachtet. Diese Studien wurden von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) durchgeführt. Auch wenn es keine validierten Modelle für Kanzerogenitätsbewertungen bei Cynomolgus-Affen gibt, wurden Neoplasien bei dieser Spezies nach wiederholter Verabreichung von anderen immunsuppressiven Arzneimitteln, die für die Behandlung von Psoriasis indiziert sind, beobachtet. Die meisten Daten in der veröffentlichten Literatur beziehen sich auf Modelle der IL-23-Ablation und deuten darauf hin, dass eine Blockade von IL-23 tatsächlich das Risiko der Karzinogenese reduzieren kann. Eine begrenzte Anzahl von Studien in der Literatur enthält widersprüchliche Daten, die ein erhöhtes Risiko von Malignität bei IL-23- und p19-defizienten Mäusen, die der Ultraviolett-B (UVB)-Strahlung ausgesetzt waren, unterstützen.</p> <p>Auch wenn Malignitäten bei Patienten berichtet wurde, die mit Guselkumab in klinischen Studien und nach Markteinführung behandelt wurden, die verfügbaren kumulativen Informationen deutet jedoch nicht auf ein erhöhtes</p>

Wichtiges potenzielles Risiko: Malignität	
	Risiko für Malignitäten bei Patienten, die mit Guselkumab behandelt wurden, hin.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Bei Psoriasis-Patienten scheint ein erhöhtes Risiko für solide Krebsarten im Zusammenhang mit Alkohol- und Zigarettenkonsum zu stehen. Darüber hinaus, die Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A (PUVA)-Strahlung und Immunsuppressiva (einschließlich Cyclosporin und möglicherweise MTX) wurden in Verbindung mit Plattenepithelkarzinomen bei Psoriasis-Patienten gebracht. Zu den allgemeinen Risikofaktoren für eine Malignität gehören zunehmendes Alter, Lebensstil Faktoren (wie Alkohol- und Tabakkonsum und Fettleibigkeit), Krebserkrankungen in der Familie und bestimmte Umweltbelastungen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • CNTO1959PSO3001 • CNTO1959PSO3002 • CNTO1959PSA3002 • Register C0168Z03 • PsoBEST Register (CNTO1959PSO4001) Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
<u>Abkürzungen:</u> IL-23: Interleukin-23; MAH: Genehmigung für das Inverkehrbringen ; MTX: Methotrexat; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; UVB: Ultraviolett-B	

Tabelle 3-33: Wichtiges potenzielles Risiko: Serumkrankheit

Wichtiges potenzielles Risiko: Serumkrankheit	
Nachweis für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	In der veröffentlichten Literatur wurde selten über Auftreten von Serumkrankheit in Verbindung mit der Verwendung von anderen monoklonalen Antikörper-Therapien berichtet.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Unbekannt.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) • Abschnitt 4.3 der Fachinformation (Gegenanzeigen)

Wichtiges potenzielles Risiko: Serumkrankheit	
	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CNTO1959PSO3001 • CNTO1959PSO3002 • CNTO1959PSA3002 • Register C0168Z03 • PsoBEST Register (CNTO1959PSO4001) <p>Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.</p>

Tabelle 3-34: Wichtiges potenzielles Risiko: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Wichtiges potenzielles Risiko: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	
Nachweis für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Evidenz für ein erhöhtes Hintergrundrisiko für KHK-Erkrankungen (d.h. Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod im Zusammenhang mit Herzinfarkt und Schlaganfall) bei Patienten mit Psoriasis (einschließlich Psoriasis Arthritis) wird in der veröffentlichten Literatur zitiert.</p> <p>Auch wenn MACE bei Patienten berichtet wurde, die mit Guselkumab in klinischen Studien und nach Markteinführung behandelt wurden, deutet die verfügbare kumulative Information jedoch nicht auf ein erhöhtes Risiko für MACE bei Patienten, die mit Guselkumab behandelt wurden, hin.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK sind gut bekannt und umfassen Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Diabetes, Rauchen, fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, Fettleibigkeit und Familienanamnese. Es wurde gezeigt, dass Psoriasis ein erhöhtes Risiko für KHK-Ereignisse (d.h. MACE, definiert als kardiovaskuläre Todesursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung hat. Die Literatur legt nahe, dass eine Psoriasis-Erkrankungen aufgrund der hohen Entzündungslast ein unabhängiger Risikofaktor sein kann. Im Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung treten zumindest gewisse kardiovaskuläre Risikofaktoren bei der Psoriasis-Population häufiger auf. Diese kardiovaskulären Risikofaktoren schließen insbesondere MACE in der Anamnese, unkontrollierte oder schlecht kontrollierte Begleiterkrankungen wie Diabetes, Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Fettleibigkeit und Patientencharakteristika wie Rauchen, ein. Davon ist der Zusammenhang zwischen Psoriasis und Dyslipidämie weniger eindeutig. Einige Studien zeigen, dass Patienten mit Psoriasis eine signifikante Dyslipidämie haben, während andere keine Korrelation zeigen.</p>

	Im Vergleich zu den Patienten ohne oder mit nur leichter Psoriasis haben vor allem Patienten mit schwerer Psoriasis eine höhere Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes und Bluthochdruck.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • CNTO1959PSO3001 • CNTO1959PSO3002 • CNTO1959PSA3002 • Register C0168Z03 • PsoBEST Register (CNTO1959PSO4001) Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
<u>Abkürzungen:</u> KHK: Herz-Kreislauf-Erkrankungen; MACE: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse	

Tabelle 3-35: Fehlende Informationen

Fehlende Informationen: Anwendung während der Schwangerschaft	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) • Abschnitt 4.6 der Fachinformation (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Register C0168Z03 • PsoBEST Register (CNTO1959PSO4001) • Review der elektronischen administrativen Datenbanken für Gesundheitsansprüche (PCSIMM001324) Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten ≥ 65 Jahre	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)

	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Register C0168Z03 PsoBEST Register (CNTO1959PSO4001) Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
Fehlende Informationen: Langfristige Sicherheit von Guselkumab	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> CNTO1959PSO3001 CNTO1959PSO3002 CNTO1959PSA3002 Register C0168Z03 PsoBEST Register (CNTO1959PSO4001) Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.

*Abschnitt II.C**Abschnitt II.C.1. Studien, die Bedingungen für die Marktzulassung sind*

Es gibt keine klinischen Studien, die Bedingungen für die Marktzulassung oder eine spezifische Verpflichtung für Tremfya® sind.

Abschnitt II.C.2. Andere Studien zum Entwicklungsplan nach der Zulassung

Tabelle 3-36: Andere Studien zum Entwicklungsplan nach der Zulassung

Studie	Studienziel
CNTO1959PSO3001	Untersuchung der Langzeitsicherheit von Guselkumab Um die folgenden Sicherheitsbedenken zu adressieren: <ul style="list-style-type: none"> Schwerwiegender Infektion Malignität Serumkrankheit MACE Langzeitsicherheit von Guselkumab

CNTO1959PSO3002	<p>Untersuchung der Langzeitsicherheit von Guselkumab</p> <p>Um die folgenden Sicherheitsbedenken zu adressieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegender Infektion • Malignität • Serumkrankheit • MACE • Langzeitsicherheit von Guselkumab
CNTO1959PSA3002	<p>Untersuchung der Langzeitsicherheit von Guselkumab</p> <p>Um die folgenden Sicherheitsbedenken zu adressieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegender Infektion • Malignität • Serumkrankheit • MACE • Langzeitsicherheit von Guselkumab
Registry C0168Z03	<p>Untersuchung der Langzeitsicherheit von Guselkumab</p> <p>Um die folgenden Sicherheitsbedenken zu adressieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegender Infektion • Malignität • Serumkrankheit • MACE • Anwendung während der Schwangerschaft • Anwendung bei Patienten ≥ 65 Jahre • Langzeitsicherheit von Guselkumab
PsoBEST Register (CNTO1959PSO4001)	<p>Untersuchung der Langzeitsicherheit von Guselkumab</p> <p>Um die folgenden Sicherheitsbedenken zu adressieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegender Infektion • Malignität • Serumkrankheit • MACE • Anwendung während der Schwangerschaft • Anwendung bei Patienten ≥ 65 Jahre • Langzeitsicherheit von Guselkumab
Review der elektronischen administrativen Datenbanken für Gesundheitsansprüche (PCSIMM001324)	<p>Zur Überwachung des Schwangerschaftsverlaufs bei Frauen, die Guselkumab während Schwangerschaft angewendet haben und damit verbundene Folgen für die Säuglinge (bei Säuglingen bis zu 1 Jahr).</p> <p>Um die folgenden Sicherheitsbedenken zu adressieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exposition während der Schwangerschaft
<u>Abkürzungen:</u>	

MACE: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse
--

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten, qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Quellen für den Abschnitt 3.4 entsprechen denjenigen, die im Zulassungsdossier enthalten sind bzw. den regulatorischen Anforderungen entsprechen (1-4).

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Tremfya® (Wirkstoff: Guselkumab) 100 mg Injektionslösung entnommen (1).

Einige Informationen sind jedoch zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vollständig implementiert. Der letzte Stand der Information befindet sich in der Zusammenfassung der Produkteigenschaften (*engl. Summary of Product Characteristics*), Rubrik Product Information, verfügbar über die Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), auf der Webseite des Arzneimittels

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>.

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. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung. Stand: Dezember 2020. 2020
2. European Medicines Agency (EMA). *Assessment report. Tremfya. International non-proprietary name: guselkumab. 14 September 2017. Procedure No. EMEA/H/C/004271/0000. 2017 [26.11.2020].*
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremfya-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA). *Tremfya. EPAR. Product information. Anhang. 07/01/2020. 2020 [26.11.2020].* https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_de.pdf.
4. Janssen-Cilag International N. V. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP). TREMFYA (guselkumab). EMEA/H/C/004271/II/0017. Sign-off date: 21 October 2020. 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 3-37 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 3-11 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 3-37: 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)
	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Entfällt.