

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Risankizumab (Skyrizi®)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

### **Modul 3 A**

*Zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA)  
bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere  
DMARDs 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: 30.11.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	84
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	84
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	88
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	88
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	89
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	93
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	95
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	96

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: CASPAR-Klassifikationskriterien zur Diagnose einer PsA .....	22
Tabelle 3-2: ICD-10-GM .....	23
Tabelle 3-3: Übersicht der UltIMMa- und KEEPsaKE-Studien.....	35
Tabelle 3-4: Inzidenzraten für die PsA .....	39
Tabelle 3-5: 5-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der (aktiven) PsA in der deutschen Gesamtbevölkerung.....	40
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	41
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	73
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	75
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	78
Tabelle 3-16: Identifizierte und potenzielle Risiken sowie fehlende Informationen bei der Anwendung von Risankizumab und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung .....	90
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	95

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Genetisches Modell der PsA und Psoriasis.....	15
Abbildung 2: Unterschiedliche klinische Manifestationen der PsA und die involvierten Zytokine .....	17
Abbildung 3: Treat-to-target-Konzept in der SpA .....	27
Abbildung 4: Behandlungsalgorithmus der EULAR für die PsA .....	29
Abbildung 5: Behandlungsalgorithmus der GRAPPA für die PsA.....	30
Abbildung 6: Wirkmechanismus Risankizumab.....	34
Abbildung 7: Herleitung der Prävalenz der (aktiven) PsA .....	38
Abbildung 8: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Populationen A und B.....	43

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	American College of Rheumatology
ACR20	20%ige Verbesserung der American College of Rheumatology-Kriterien
Anti-CCP	Antikörper gegen das zyklische zitruillierte Peptid (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies)
AS	ankylosierende Spondylitis
ASDAS	ankylosing spondylitis disease activity score
axSpA	axiale Spondyloarthritis
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
bDMARD	biologisches DMARD (biological DMARD)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	body mass index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CASPAR	Classification of Psoriatic Arthritis
CFP-10	culture filtrate protein 10
CRP	C-reaktives Protein
CS	Kortikosteroid
csDMARD	konventionelles synthetisches DMARD (conventional synthetic DMARD)
CTLA-4	zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4)
DAPSA	disease activity in psoriatic arthritis
DIP	distales Interphalangealgelenk
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EAM	extraartikuläre Manifestationen
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EPAR	European Public Assessment Report

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ERAP1	endoplasmic reticulum aminopeptidase 1
ESAT-6	early secreted antigenic target of 6 kDa
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
FBXL19	F-box and leucine rich repeat protein 19
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEPARD	German Psoriasis in Arthritis Diagnostic questionnaire
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HBc	hepatitis-B-core
HBs	hepatitis-B-surface
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
IAI	intraartikuläre Injektion
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision (International Classification of Diseases)
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen (International Classification of Diseases – German Modification)
IFIH1	interferon induced with helicase C domain 1
IgG1	Immunglobulin G1
IL	Interleukin
IL-12/23i	Interleukin-12/23-Inhibitor
IL-17i	Interleukin-17-Inhibitor
IL-23R	Interleukin-23-Rezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i.v.	intravenös
JAK	Januskinase

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
JAKi	Januskinase-Inhibitor
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KIR2DS	killer-cell immunoglobulin-like receptor
LCE	late cornified envelope 3B/3C
LDA	niedrige Krankheitsaktivität (low disease activity)
MACE	major adverse cardiac events
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (marketing authorisation holder)
MDA	minimale Krankheitsaktivität (minimal disease activity)
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTX	Methotrexat
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NSAID	nicht steroidales Antirheumatikum (non-steroidal antiinflammatory drug)
OA	Osteoarthritis
PASDAS	psoriatic arthritis disease activity score
PASI	psoriasis area and severity index
PASI90	90%ige Verbesserung im psoriasis area and severity index
PDE	Phosphodiesterase
PDE4i	Phosphodiesterase-4-Inhibitor
PEST	Psoriasis Epidemiology Screening Tool
p.o.	peroral
PsA	Psoriasis-Arthritis
PSORS1	psoriasis susceptibility gene 1
PZN	Pharmazentralnummer
RA	rheumatoide Arthritis
REL	Proto-oncogene c-Rel
RF	Rheumafaktor

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	summary of product characteristics
SpA	Spondyloarthritis
sPGA	static physician's global assessment
TB	Tuberkulose
Th1-Zellen	T-Helferzellen vom Typ 1
Th17-Zellen	T-Helferzellen vom Typ 17
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitor
TNIP1	TNFAIP3 interacting protein 1
TRAF3IP2	TRAF3 interacting protein 2
tsDMARD	zielgerichtetes synthetisches DMARD (targeted synthetic DMARD)
TYK	Tyrosinkinase
VerfO	Verfahrensordnung (des G-BA)
vit	Vitamin
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie



### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Risankizumab allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (1).

Für das vorliegende Dossier ergeben sich für Risankizumab die folgenden zwei Subpopulationen und folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT):

- Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (biologisches DMARD (bDMARD)-naive Patienten):
  - Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder Interleukin (IL)-Inhibitor (Ixekizumab, Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat (MTX)
- Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten):
  - Der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder, Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Für das zu bewertende Arzneimittel Risankizumab wurde von AbbVie im vorliegenden Anwendungsgebiet der PsA keine Beratung zur ZVT beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angefordert. Die Festlegung der ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet war bereits Gegenstand zweier Beratungsgespräche mit dem G-BA zum Wirkstoff Upadacitinib am 04. Januar 2017 (Beratungsanforderung: 2016-B-151) und am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung: 2020-B-079) (2, 3). Im Beschluss zu Upadacitinib vom 15. Juli 2021 wurde die ZVT unter Berücksichtigung der letzten Beschlüsse im vorliegenden Anwendungsgebiet zu Secukinumab und Guselkumab wie folgt festgelegt (4-6):

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Der Festlegung der ZVT durch den G-BA wird gefolgt.

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

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet PsA hat AbbVie den G-BA für zwei Beratungsgespräche zu dem Wirkstoff Upadacitinib aufgesucht, der sich zeitgleich in der klinischen Entwicklung befand (2, 3). Zuletzt wurde die ZVT vom G-BA in dem Beschluss zu Upadacitinib am 15. Juli 2021 bestätigt (6). Da sich die Anwendungsgebiete im Wortlaut zwischen Upadacitinib und Risankizumab nicht wesentlich unterscheiden, sind die im Verfahren zu Upadacitinib festgelegten ZVT auch für Risankizumab gültig. AbbVie geht von der Übertragbarkeit der für den Wirkstoff Upadacitinib im Anwendungsgebiet PsA bestimmten und im Beschluss bestätigten ZVT-Auswahl auf das zu bewertende Arzneimittel aus.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die verwendeten Informationen wurden der Fachinformation zu Risankizumab sowie den finalen Niederschriften zu Beratungsgesprächen beim G-BA und Beschlüssen des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet entnommen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: November 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B151. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-079. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis)). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4713/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_D-576.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4713/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576.pdf). [Zugriff am: 27.09.2021]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Guselkumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4847/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Guselkumab\\_D-625.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4847/2021-05-20_AM-RL-XII_Guselkumab_D-625.pdf). [Zugriff am: 27.09.2021]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4920/2021-07-15\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib\\_D-638.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4920/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-638.pdf). [Zugriff am: 27.09.2021]

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die PsA ist eine chronische, entzündliche, rheumatische Multisystemerkrankung und gehört zur Gruppe der seronegativen Spondyloarthritiden (SpA) (1, 2). Die gesamte Gruppe der SpA ist zwar sehr heterogen, zeichnet sich aber auch durch ähnliche klinische Ausprägungen und gemeinsame genetische Merkmale aus (3, 4). So weisen diese Erkrankungen beispielsweise ein ähnliches Entzündungsmuster auf (Entzündung in den Sakroiliakalgelenken und/oder Beteiligung der Wirbelsäule (Spondylitis), Arthritis in den peripheren Gelenken (in der Regel asymmetrisch, oft oligoartikulär), Entzündung der Sehnenansätze (Enthesitis), Schwellung eines kompletten Fingers oder Zehs (Daktylitis) und Entzündungen der Augenhaut (Uveitis)) und sind mit dem humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-B27 assoziiert (5). Im Gegensatz zu anderen SpA ist die PsA durch eine enge Verbindung mit der Schuppenflechte (Plaque-Psoriasis oder Psoriasis vulgaris) gekennzeichnet (6). Eine reine „Psoriasis-Arthritis sine Psoriasis“, bei der keinerlei Hautmanifestationen vorliegen, ist selten (7). Auch in Fällen, in denen eine Hautbeteiligung zunächst nicht evident scheint, besteht in aller Regel zumindest eine Minimalform der Psoriasis, beispielsweise in kryptogenen Regionen wie Analfalte, Gehörgang oder Nabelbereich (7). Im Zusammenhang mit der Psoriasis-Arthritis hat sich daher der angelsächsische Begriff „Psoriatic disease“ etabliert (7-9). Dabei werden Psoriasis-Arthritis und Psoriasis nicht als zwei getrennte Erkrankungen sondern vielmehr als Manifestationsformen einer „Psoriatic disease“ mit einer gemeinsamen pathophysiologischen Grundlage angesehen (9). Die PsA ist dementsprechend eine Manifestation der Symptome an Haut und Nägeln sowie in den Gelenken (Arthritis), der Wirbelsäule oder den Sehnen bzw. Sehnenansätzen. Die Erkrankung kann in Schüben auftreten und verläuft bei jedem Patienten individuell (10). Die Gelenkentzündungen können gleichzeitig mit Hautbeschwerden einhergehen oder aber zeitlich unabhängig von den Symptomen einer Psoriasis auftreten (2).

Bei der Plaque-Psoriasis handelt es sich um eine chronische Immunreaktion, die vor allem Zellen der Oberhaut betrifft und sich in scharf begrenzten, erythematösen, mit glänzenden silberweißen Schuppen bedeckten und verdickten, zuweilen juckenden Herden (Plaques) äußert (11). Von den betroffenen Patienten entwickeln im weiteren Verlauf zwischen 4,2 % und 34 % eine PsA (6, 12-14). PsA-Patienten weisen in der Regel zuerst psoriatische Hauterscheinungen auf, bevor nach durchschnittlich zehn Jahren eine PsA diagnostiziert wird; die Arthritis kann sich jedoch auch vor einer Hautbeteiligung entwickeln (6).

Das heterogene Krankheitsbild der PsA mit den verschiedensten klinischen Manifestationen stellt eine Herausforderung für die Diagnosestellung dar und erschwert den frühzeitigen Einsatz einer für den Patienten geeigneten Therapie, welche die beim Patienten vorherrschende Symptomatik adressiert (15-17). Eine Verzögerung der Diagnose und Therapie kann zu einer fortschreitenden Gelenkdestruktion und Verminderung der Funktionsfähigkeit führen (15, 16). Zusätzlich zur muskuloskelettalen Symptomatik sollten jedoch auch die Hautmanifestationen möglichst gut kontrolliert werden; nur so lässt sich die Lebensqualität der Patienten verbessern und das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von PsA-Patienten minimieren (7, 18).

Die Prävalenzrate der PsA in der deutschen Bevölkerung beträgt rund 0,3 % (Abschnitt 3.2.3). Das typische Manifestationsalter der PsA liegt bei 30 – 50 Jahren und im Gegensatz zu anderen Gelenkerkrankungen betrifft die Erkrankung Männer und Frauen gleichermaßen (6, 19); eine Ausnahme ist die axiale PsA, die ca. dreimal häufiger bei Männern als bei Frauen auftritt (19).

### **Ätiologie der PsA**

Bei der PsA handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung. Die Ursachen sind noch nicht vollständig geklärt (20-22). Bei der Entstehung spielen sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine wichtige Rolle (22). Zudem werden in der Literatur immunologische Faktoren als Krankheitsursache genannt (20, 22, 23). Der chronischen Entzündungsreaktion der PsA liegt eine Fehlregulation des Immunsystems zugrunde, an der sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem beteiligt sind sowie eine Vielzahl von Zytokinen wie beispielsweise der TNF (24). Nach derzeitiger Datenlage scheint die zugrunde liegende Dysregulation des Immunsystems bei den Manifestationsformen, die die Haut bzw. das muskuloskelettale System betreffen, sehr ähnlich zu sein (7).

### **Genetische Faktoren**

Die genetische Prädisposition hat einen starken Einfluss auf die Entstehung der PsA (25). Mittels Genkopplungsanalysen und genomweiter Assoziationsstudien wurde eine Reihe von Genen identifiziert, die mit einer PsA assoziiert werden, wie z. B. HLA-B27 und HLA-B38 (26).

Bei der Entstehung der PsA spielen vor allem die HLA-Allele innerhalb des Haupthistokompatibilitätskomplexes (major histocompatibility complex, MHC) eine wichtige Rolle (25). Der MHC umfasst eine Gruppe von Genen, die unter anderem wichtig für die Antigenpräsentation, die Immunantwort sowie die Signalübertragung von Zytokinen sind (27). Unterteilt wird der MHC in drei Regionen (Klasse I-III): Die Klasse-I-Region umfasst die HLA-A-, HLA-B- und HLA-C-Gene, die Klasse-II-Region die Genfamilien HLA-DP, HLA-DQ sowie HLA-DR. Die Klasse-III-Region codiert keine HLA-Moleküle, sondern unter anderem Gene für das Komplementsystem und TNF (28). Mit der PsA assoziiert werden vor allem Allele in den HLA-B und -C-Loci (25). Diese beinhalten HLA-B27, HLA-B38, HLA-B39 und HLA-C06 (29, 30). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass es eine Verbindung zwischen der PsA und den *KIR2DS* (*killer-cell immunoglobulin-like receptor*)-Genen auf Chromosom 19q13.4 gibt, insbesondere *KIR2DS2* (31). *KIR2DS2* codiert für einen

Rezeptor auf natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), der diese aktiviert (31). NK-Zellen gehören zum angeborenen Immunsystem und erkennen HLA-Klasse-I-Moleküle (32).

Nicht nur die Entwicklung einer PsA, sondern auch der Krankheitsprogress scheinen genetisch von MHC-Genen festgelegt zu sein: So ist z. B. das Allel HLA-B27 mit einem Krankheitsphänotyp assoziiert, bei dem die Gelenke früh betroffen sind und die Krankheit schnell voranschreitet, wohingegen das Allel HLA-C06 mit einem Krankheitsphänotyp mit langsamer Gelenkdestruktion bzw. langsamem Krankheitsprogress assoziiert ist (29).

Neben den genannten HLA-Allelen wird insbesondere der IL-23/IL-17-Signalweg mit einer genetischen Prädisposition der PsA in Verbindung gebracht: In genomweiten Assoziationsstudien hat sich gezeigt, dass bestimmte Polymorphismen in Regionen, die für den IL-23-Rezeptor (IL-23R) codieren, mit der Pathogenese der PsA in Zusammenhang stehen (6, 22, 33). Dabei wird die enge Verwandtschaft der PsA und der Plaque-Psoriasis im Sinne einer Psoriatic disease auch auf genetischer Ebene deutlich. So wurden nicht nur der IL-23R sondern unter anderem der TNF- $\alpha$ -Locus (TNF-238\*A) und das IL-12- $\beta$ -Gen als Genloci identifiziert, die sowohl mit einer PsA als auch mit einer Psoriasis assoziiert sind (26). Zudem sind Mäuse, bei denen die Expression von Genen gehemmt wurde, die für Schlüsselkomponenten des IL-23/IL-17-Signalwegs codieren (i. e., IL-17, IL-22, IL-23A), vor der Psoriatic disease geschützt (33).

In Abbildung 1 sind die spezifischen mit PsA-assoziierten genetischen Prädispositionen sowie Genloci, die sowohl mit einer PsA als auch mit einer Psoriasis assoziiert sind, dargestellt.

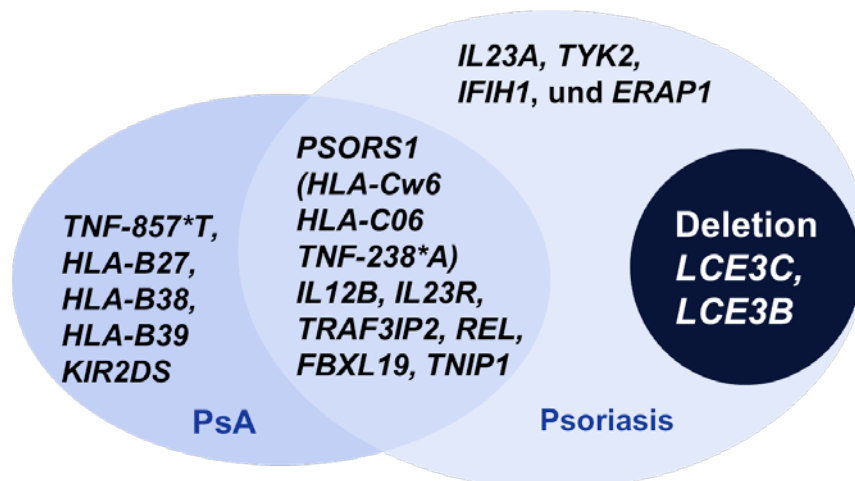


Abbildung 1: Genetisches Modell der PsA und Psoriasis

*ERAP1*: endoplasmic reticulum aminopeptidase 1; *FBXL19*: F-box and leucine rich repeat protein 19; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; *IFIH1*: interferon induced with helicase C domain 1; IL: Interleukin; IL23R: Interleukin-23-Rezeptor; *KIR2DS*: killer-cell immunoglobulin-like receptor; *LCE*: late cornified envelope 3B/3C; PsA: Psoriasis-Arthritis; *PSORS1*: psoriasis susceptibility gene 1; *REL*: Proto-oncogene c-Rel; TNF: Tumornekrosefaktor; *TNIP*: TNFAIP3 interacting protein 1; *TRAF3IP2*: TRAF3 interacting protein 2; TYK: Tyrosinkinase

Quelle: modifiziert nach (34-39)



### **Weitere Risikofaktoren**

Neben den genetischen Ursachen können weitere Faktoren wie Infektionen (z. B. durch Streptokokken), eine gestörte Barrierefunktion der Haut, mechanische Faktoren (z. B. Traumata) oder Stress die Entstehung einer PsA auslösen. Aber auch Fettleibigkeit sowie die Einnahme von Arzneimitteln, Rauchen und exzessiver Alkoholgenuß wurden als Risikofaktoren einer PsA identifiziert (22, 40-42).

### **Pathogenese der PsA**

Die beschriebenen genetischen Ursachen und Risikofaktoren resultieren in fehlgesteuerten immunologischen Prozessen, wodurch es zu einer Überexpression von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. TNF, IL-17, IL-23 und IL-6) kommt. Diese bewirken wiederum eine zytokinvermittelte Einwanderung verschiedenster Immunzellen am Entzündungsort, die ihrerseits weitere Zytokine sezernieren und so die Entzündungsreaktion verstärken und aufrechterhalten (6, 22, 42, 43).

Der durch das dysregulierte Immunsystem gestartete Entzündungsprozess führt bei Patienten mit PsA zu Veränderungen der Haut sowie der muskuloskelettalen Strukturen. Symptome einer Psoriasis werden durch Hyperproliferation, vorzeitige Reifung und unvollständige Verhornung von Keratinozyten hervorgerufen, was in Verdickung (Induration) und Schuppung (Desquamation) der Haut resultiert. Außerdem kommt es zu einer allgemeinen Umstrukturierung der Haut, wodurch eine erhöhte Anzahl an Kapillaren die Oberfläche der Haut erreicht. Dies führt zu einer Rötung der Haut (Erythem). An diesem Entzündungsprozess sind vorrangig dendritische Zellen, Makrophagen und T-Zellen beteiligt (44).

Im Zuge des Entzündungsprozesses kommt es weiterhin zu einer gesteigerten Entzündungsreaktion in der inneren Schicht der Gelenkkapseln (Synovitis), die zu einer Schädigung des Gelenkknorpels sowie zu einer Knochenerosion führt (22). Eine wichtige Funktion beim Abbau von Gelenkknorpel und Knochen übernehmen fibroblastenähnliche Synoviozyten sowie Osteoklasten (22). Die Schädigungen werden auf Röntgenbildern sichtbar, z. B. durch eine Verengung des Gelenkspalts, durch Knochenerosion im Gelenk, durch die Akrolyse (Resorption der distalen Phalangealgelenke) und eine sogenannte „Pencil-in-cup“-Deformität (45). Neben der Knochenerosion kommt es infolge der anschließenden Reparaturprozesse zu einer abnormen Knochenneubildung (22). Röntgenologisch wird dies z. B. sichtbar durch eine knöcherne Verbrückung (Ankylose) oder Knochenspornbildung (45). Auch wird eine Knochenneubildung im Bereich der Ansätze von Sehnen, Bändern oder Kapseln (Enthesen) beobachtet (46). Die Knochenneubildung wird durch mesenchymale Stammzellen initiiert, die zu Chondroblasten und Osteoblasten differenzieren können, um neuen Knorpel und neue Knochen zu bilden (22). Knochenerosion sowie abnorme Knochenneubildung führen somit zu einer eingeschränkten Funktionalität bei betroffenen Patienten (22).

Die verschiedenen Zytokine, die im Zuge der Entzündungsreaktion sezerniert werden, spielen für die unterschiedlichen Krankheitsmanifestationen der PsA eine Rolle und stellen deswegen mögliche Zielmoleküle dar (Abbildung 2). Charakteristische klinische Manifestationen sind

unter anderem Psoriasis, Nagelpsoriasis, die periphere Arthritis (Gelenkentzündung), Enthesitis, und axiale Gelenkbeteiligung.

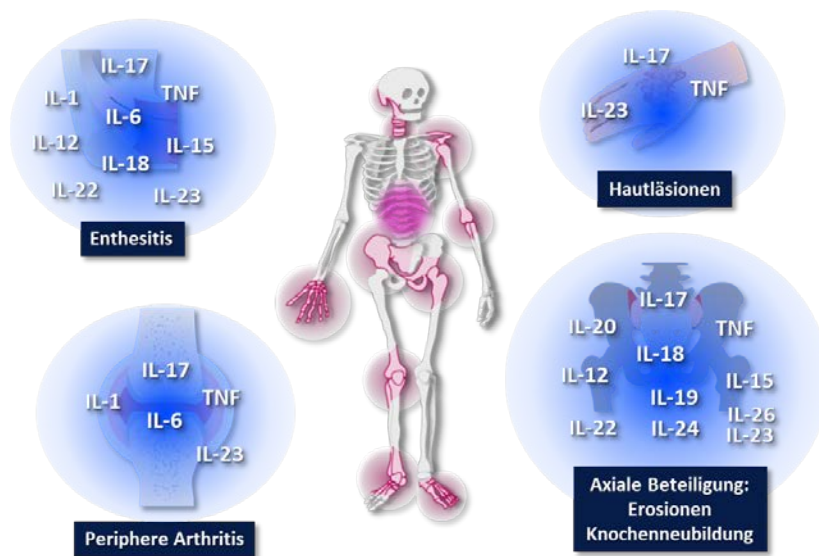


Abbildung 2: Unterschiedliche klinische Manifestationen der PsA und die involvierten Zytokine

IL: Interleukin; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor

Quelle: modifiziert nach (6, 42, 47-53)

Von zentraler Bedeutung – sowohl im Hinblick auf die kutanen als auch auf die muskuloskelettalen Manifestationen der PsA – ist der IL-23/IL-17-Signalweg. IL-23 ist ein natürlich vorkommendes Zytokin, das an Entzündungs- und Immunreaktionen beteiligt ist. IL-23 trägt zur Differenzierung, Reifung und Aktivierung der T-Helferzellen vom Typ 17 (Th17-Zellen) bei, die bei entzündlichen Autoimmunerkrankungen eine Schlüsselrolle spielen (54-56). Zu Beginn der Entzündungskaskade werden dendritische Zellen durch den TNF aktiviert, welche daraufhin IL-12 und IL-23 produzieren und sekretieren, was im Fall von IL-23 zur Aktivierung von Th17-Zellen und im Fall von IL-12 zur Aktivierung von T-Helferzellen vom Typ 1 (Th1-Zellen) führt (57). Die durch IL-23 aktivierten Th17-Zellen schütten dann unter anderem die proinflammatorischen Zytokine TNF, IL-17A und IL-17F aus. Diese Zytokine wiederum stimulieren die Proliferation von Keratinozyten und deren Ausschüttung von Chemokinen, was zur Rekrutierung weiterer an der Entzündung beteiligter Zelltypen führt, die nun ihrerseits inflammatorische Zytokine sezernieren und damit die Proliferation der Keratinozyten stimulieren. Bei Patienten mit Psoriatic disease sind die Level der Effektoren der IL-23-Signalkaskade (wie z. B. der beiden IL-23-Untereinheiten p19 und p40) in den psoriatischen Plaques und der Synovialflüssigkeit erhöht (22, 54, 58-60). Dies führt zu einer lokalen Amplifikation und anhaltenden chronischen Entzündungsreaktion der Haut und Gelenke (44, 54, 56, 58).

## Symptomatik

Das Krankheitsbild der PsA ist heterogen. Bei dieser chronischen, entzündlichen Multisystemerkrankung sind vor allem periphere Gelenke, Wirbelsäule, Sehnen- und Bandstrukturen sowie häufig auch das Haut- und Nagelgewebe von entzündlichen Prozessen betroffen (61-66).

Symptome einer Psoriasis mit schuppender, verdickter und geröteter Haut an den betroffenen Arealen treten – in unterschiedlichen Ausprägungen und Lokationen – bei einem Großteil der PsA-Patienten auf (2, 7, 26). Solch eine Hautbeteiligung ist häufig mit Symptomen wie Juckreiz und Schmerzen an den betroffenen Hautstellen verbunden (67, 68). Juckreiz wird von Patienten mit Psoriasis oft als stechendes oder brennendes Gefühl beschrieben, wobei die Beschwerden von rund einem Drittel der Patienten als schwerwiegend eingestuft werden (67). Drei Viertel der von Juckreiz betroffenen Patienten unterliegt dem unaufhaltsamen Drang zu kratzen, bis die Haut blutig ist, und rund die Hälfte der Patienten hat Schwierigkeiten einzuschlafen (67). Die Symptome der Psoriasis können darüber hinaus zu funktionellen Einschränkungen führen und zudem eine erhebliche psychische Belastung für den Patienten darstellen (69, 70). Die Patienten leiden aufgrund der Veränderungen im äußeren Erscheinungsbild häufig unter einem geringen Selbstwertgefühl sowie unter Einschränkungen ihrer sozialen Aktivitäten (69, 70). Insgesamt ist die Lebensqualität von Patienten mit psoriatischen Hautmanifestationen deutlich vermindert (71-74).

Bei einem Großteil der PsA-Patienten kommt es zudem zu einer Nagelpsoriasis (6, 75). Diese kann sich in Nagelplattendefekten, Weißfärbung, Krümelnägeln, Abhebung der Nagelplatte, Ölflecken und/oder Einblutungen unter der Nagelplatte äußern (76-78). Die Veränderungen sind oft mit einem Verlust der schützenden Funktion der Nägel verbunden (75). Die betroffenen Patienten haben häufig Schwierigkeiten, präzise Fingerbewegungen auszuführen, wodurch sie in ihren täglichen Aktivitäten und ihrem Berufsalltag stark beeinträchtigt sein können (75). Zudem sind sie anfällig für Pilz- und Bakterienerkrankungen (68). Das Vorliegen einer Nagelpsoriasis gilt als Prädiktor für das Auftreten von Gelenkerkrankungen (75).

Charakteristische Manifestationen der PsA in den Gelenken mit entsprechenden muskuloskelettalen Symptomen sind (61-66):

- Beteiligung der peripheren Gelenke: Entzündung (Arthritis) mit Schwellungen und Schmerzen in den kleinen Gelenken der Hände und Füße sowie häufig asymmetrischer Gelenkbefall, Schmerzen und/oder Steifigkeit in den Kniegelenken
- Axiale Gelenkbeteiligung (Wirbelsäule) mit tiefsitzenden Rückenschmerzen
- Entzündungen der Sehnenansätze (Enthesitis) mit Symptomen wie Schwellung, Schmerzen und Steifigkeit
- Schwellung eines kompletten Fingers oder Zehs (Daktylitis) mit akuten Symptomen wie Rötung, Schwellung und heftiger Druckschmerzhaftigkeit.

Der Verlauf der Erkrankung kann von einer milden, nicht destruktiven Erkrankung bis hin zu einer schweren, entkräftenden, destruktiven Gelenkerkrankung variieren (45). Aufgrund der

fortschreitenden Zerstörung der Gelenkstrukturen kann es im späteren Verlauf der Erkrankung zu Deformierungen in den Fingern/Zehen kommen. Etwa 67 % der PsA-Patienten zeigen einen destruktiven bzw. erosiven Krankheitsverlauf (79).

Das von den PsA-Patienten am meisten wahrgenommene Symptom stellt der Schmerz dar (68, 80-82). Im NOR-DMARD-Register gaben 88,5 % der PsA-Patienten an, dass Schmerzreduktion unter ihren wichtigsten drei Prioritäten liegt, bei der Hälfte der Patienten hatte der Schmerz oberste Priorität (83). Chronische Schmerzen beeinflussen auf vielschichtige Art und Weise den Alltag der Patienten und können die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen. So können Schmerzen zu Schlafstörungen und eingeschränkten Aktivitäten in der Freizeit und Haushalt führen (84-88). Des Weiteren kann Schmerz soziale (z. B. Familienleben), ökonomische (z. B. Arbeitsproduktivität) und psychologische Konsequenzen (wie Angst und Depression) für die Patienten haben (84, 89). Schmerzen werden bei PsA-Patienten durch eine veränderte Schmerzweiterleitung und -verarbeitung sowie durch Entzündung, betroffene Hautstellen und strukturelle Schädigungen in den Gelenken ausgelöst (90).

Die körperliche Funktionsfähigkeit von PsA-Patienten ist aufgrund der muskuloskelettalen Symptome und der resultierenden Schmerzen häufig beeinträchtigt (89, 91). Normale körperliche Aktivitäten können deswegen häufig nur eingeschränkt ausgeführt werden, die Patienten erfahren beispielsweise Probleme beim Treppensteigen oder ggf. sogar bei einfacheren Bewegungsabläufen wie dem Anziehen (92). Mit zunehmender Krankheitsdauer, anhaltender Krankheitsaktivität und einer fortschreitenden Gelenkdestruktion nimmt die körperliche Funktionsfähigkeit immer weiter ab und die Lebensqualität wird stark eingeschränkt (93-95).

Die klinischen Merkmale der PsA führen somit zu einer zunehmenden Beeinträchtigung des Alltags, der Funktionsfähigkeit und der psychischen Gesundheit betroffener Patienten; infolgedessen kommt es zu einer deutlich verminderten Lebensqualität (6, 89, 96, 97).

Da der PsA eine systemische Entzündung zugrunde liegt, beschränkt sich die Erkrankung nicht auf die Haut und Gelenkstrukturen (98), und Patienten können auch extraartikuläre Manifestationen wie Uveitis oder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen aufweisen (99, 100). Zu möglichen Begleiterkrankungen, die bei der Betreuung und Behandlung der PsA-Patienten berücksichtigt werden müssen, zählen das metabolische Syndrom, Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen und Depression (6, 97, 101, 102). Kardiovaskuläre Komorbiditäten gehören zu den häufigsten Todesursachen bei Patienten mit PsA (103). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist das Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, bei PsA-Patienten um 55 % erhöht (103).

## **Diagnose und Klassifikationskriterien**

### ***Diagnose/Differentialdiagnostik***

#### *Diagnose*

Das heterogene Krankheitsbild mit den verschiedenen klinischen Manifestationen stellt eine Herausforderung für eine frühzeitige Diagnosestellung dar (15-17). Bei vielen Patienten vergehen Jahre, bevor sie angemessen diagnostiziert werden; diese Patienten haben nachweislich schwere Gelenkschäden, eine beeinträchtigte Lebensqualität, ein höheres Risiko für dauerhafte Behinderungen und ein erhöhtes Risiko für Komplikationen (16).

Bisher existieren keine validierten Diagnosekriterien (15, 17), zudem fehlen spezifische serologische Marker und Biomarker (16). Die Diagnose erfolgt in der Zusammenschau von klinischen Untersuchungen, Anamnese, bildgebenden Verfahren und Laboranalysen und sollte möglichst in Zusammenarbeit von Rheumatologen, Dermatologen und Radiologen gestellt werden (41).

#### Klinische Untersuchungen/Anamnese

Die Grundlage der Diagnose bilden die eingehende Anamnese und körperliche Untersuchung des Patienten inklusive gründlicher Untersuchung der Gelenke, da in den meisten Fällen keine eindeutigen Laborbefunde oder ggf. keine Hinweise aus den bildgebenden Verfahren vorliegen. Zudem kann die Familienanamnese wichtige diagnostische Hinweise liefern (41). Für eine weiterführende Diagnose und zur Abgrenzung der Erkrankung ist die Bildgebung notwendig.

#### Bildgebende Verfahren

Die Bildgebung ist bei Patienten mit PsA ein wichtiger Faktor für die Diagnose und das Management der Erkrankung. Kennzeichnend für die PsA sind knochenabbauende und knochenaufbauende Vorgänge, die mittels bildgebender Verfahren sichtbar gemacht werden können (6). Bewährte Verfahren sind konventionelle Röntgentechniken sowie die Sonografie (104). Mittels der konventionellen Radiografie lassen sich Veränderungen in den Gelenken wie z. B. Erosionen und Gelenkspaltverengungen sowie Knochenneubildungen erfassen. Die Sonografie dient zum Nachweis von Entzündungen im Gewebe, die mit einer vermehrten Flüssigkeitsansammlung einhergehen wie z. B. Gelenkergüsse (104). Neben diesen beiden Techniken wird zudem die Magnetresonanztomografie (MRT) eingesetzt. Mittels MRT lassen sich bereits früh Veränderungen im Weichteilgewebe im gelenknahen Bereich sowie frühzeitige Gelenkveränderungen und Entzündungen nachweisen (104).

#### Laboranalyse

Es gibt bisher keinen Marker, mit dessen Hilfe eine PsA eindeutig diagnostiziert werden kann (104). Dennoch liefert die Labordiagnostik Hinweise für die Abgrenzung zu anderen entzündlichen Erkrankungen. Relevante Laborparameter sind hierbei unter anderem der Rheumafaktor (RF) sowie Antikörper gegen das zyklische zitruillierte Peptid (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, Anti-CCP). So fällt beispielsweise bei 95 % der PsA-Patienten der Test auf den RF, den Anti-CCP oder auf beide negativ aus (6); bei mehr als 80 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) ist dagegen der Test auf RF positiv (79). Weitere

wichtige Laborparameter zur Diagnose und Kontrolle des Krankheitsverlaufs sowie des Therapieansprechens sind die Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) (104). Obwohl die Laborbefunde bei einer PsA nicht spezifisch sind, werden sie bei der Diagnosestellung und Überwachung der Krankheitsaktivität häufig genutzt.

### *Differentialdiagnostik*

Die Gruppe der Spondyloarthritis ist heterogen und umfasst verschiedene Erkrankungen bei denen Überlappungen in den Krankheitsmerkmalen vorliegen können; so kann z. B. auch bei PsA-Patienten eine axiale Beteiligung vorhanden sein, also ein Befallsmuster vorliegen, wie es typischerweise bei der ankylosierenden Spondylitis (AS) vorkommt (105-108). Von daher ist die Abgrenzung der PsA von anderen SpA, wie der AS und der reaktiven Arthritis, aber auch von anderen Gelenkerkrankungen, wie der RA oder Osteoarthritis (OA), herausfordernd, aber wichtig für die Auswahl der passenden Therapie (26, 41). Dennoch lässt sich die PsA durch eine Reihe typischer klinischer Befallsmuster von den anderen Gelenkerkrankungen abgrenzen (6, 45, 109).

So ist z. B. für eine RA die proximale, symmetrische Beteiligung der Hand- und Fußgelenke, mit Ausnahme der distalen Interphalangealgelenke (DIP), charakteristisch, wohingegen bei über 50 % der PsA-Patienten die DIP betroffen sind (6). Zudem treten bei einer RA eine Enthesitis und Daktylitis sowie eine Wirbelsäulenbeteiligung nur sehr selten auf (6, 45).

Charakteristisch für die PsA ist die Hautbeteiligung. Eine PsA ohne jegliche kutane Manifestation („PsA sine Psoriasis“) ist selten (7). Zudem sind mit der PsA häufig Nagelveränderungen verbunden (6). In der Gesamtschau handelt es sich bei der PsA um eine sehr heterogene Erkrankung, bei der eine Vielzahl von Symptomen vorliegen kann. Zu den wichtigsten Manifestationen der PsA zählen die Beteiligung der Haut und Nägel, der peripheren Gelenke, axiale Manifestation, Enthesitis und Daktylitis (61-66).

### *Klassifikation*

Die ersten Klassifikationskriterien wurden von Moll und Wright entwickelt (110), diese wurden aber nie allgemein akzeptiert. In den darauffolgenden Jahren wurden verschiedene Kriterien entwickelt, die von unterschiedlichen Autoren publiziert wurden und ebenfalls keine allgemeine Akzeptanz fanden (41, 111). Aufgrund dessen hat sich eine internationale Initiative (CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis)-Studiengruppe) mit den diagnostischen Kriterien der PsA auseinandergesetzt und auf Basis systematischer Patientendaten Vorschläge für Klassifikationskriterien spezifisch für die klinische Forschung gemacht (siehe hierzu den nachfolgenden Abschnitt CASPAR-Klassifikationskriterien) (41, 111).

### *CASPAR-Klassifikationskriterien*

Die 2006 publizierten Klassifikationskriterien für PsA, die sog. CASPAR-Klassifikationskriterien, dienen zur Orientierung für Ärzte und helfen, anhand standardisierter Parameter definierte, relativ homogene Patientenkohorten für klinische Studien zu charakterisieren (6). Anhand dieser Kriterien kann mit einer Spezifität von 98,7 % und einer

Sensitivität von 91,4 % eine PsA diagnostiziert werden (45, 112). Die Kriterien sind erfüllt bei Vorliegen einer entzündlichen Erkrankung der Gelenke, Wirbelsäule oder der Sehnen/Sehnenansätze sowie dem Vorliegen von mindestens drei weiteren Punkten aus den in Tabelle 3-1 beschriebenen Kategorien.

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

<b>CASPAR-Klassifikationskriterien: Psoriasis-Arthritis (2006)</b>			
<b>1) Voraussetzung: entzündliche Erkrankung der Gelenke, der Wirbelsäule oder der Sehnen/Sehnenansätze</b> Schwellungen, Schmerzen und/oder Steifigkeit			
+			
<b>2) Vorliegen von mindestens drei Punkten aus den folgenden Kategorien:</b>			
<b>Kategorie</b>			<b>Punkte</b>
2.1	symptomatische Psoriasis	bestehende psoriatische Veränderung der Haut oder der Kopfhaut	2
	Psoriasis in der Familie	anamnestisch bekannte Psoriasis bei Verwandten ersten oder zweiten Grades (Angaben des Patienten)	1
	Psoriasis in der Vorgeschichte	anamnestisch bekannte Psoriasis (Angaben des Patienten, des Hausarztes, eines Dermatologen oder Rheumatologen)	1
2.2	psoriatische Nagelbeteiligung	typische psoriatische Nageldystrophie, einschließlich Ablösung des Nagels, Lochfraß und Hyperkeratose bei aktueller Untersuchung	1
2.3	Rheumafaktor negativ	vorzugsweise mittels ELISA und entsprechend den testspezifischen Grenzwerten	1
2.4	symptomatische Daktylitis	Schwellung eines vollständigen Fingers oder Zehs	1
	Daktylitis in der Vorgeschichte	anamnestisch bekannte Daktylitis (Diagnose durch Rheumatologen)	1
2.5	radiologische Anzeichen einer gelenknahen Knochenneubildung	definierte Knochenneubildung im Bereich der Gelenke im Röntgenbild der Hände oder Füße (Osteophyten-Bildung nicht eingeschlossen)	1
CASPAR: Classification of Psoriatic Arthritis; ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay; PsA: Psoriasis-Arthritis Quelle: (112)			

### *GEPARD-/PEST-Fragebogen*

Der heterogene und potenziell schwere Charakter der Erkrankung erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit sowie eine multidisziplinäre Behandlung. Eine frühzeitige Diagnosestellung durch Rheumatologen, Dermatologen und Hausärzte bei Patienten mit PsA ist essenziell (6, 102). Um die Früherkennung einer PsA bei Psoriasis-Patienten für den ambulanten Bereich zu erleichtern, wurden die beiden Screening-Fragebögen German Psoriasis in Arthritis Diagnostic questionnaire (GEPARD) und Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) entwickelt (113, 114): Mittels des GEPARD-Fragebogens werden anhand von

14 Fragen direkte bzw. indirekte Anzeichen einer Arthritis sowie Anzeichen entzündlicher Rückenschmerzen abgefragt. Der Fragebogen wird vom Patienten selbstständig ausgefüllt. Werden  $\geq 4$  Fragen mit ja beantwortet, so weist dies auf eine PsA hin (113). Der PEST-Fragebogen ermöglicht eine Identifizierung von PsA-Patienten anhand von fünf Fragen mithilfe einer grafischen Darstellung betroffener Gelenke („Gelenkmännchen“). Entwickelt wurde dieser Fragebogen in der Hausarztpraxis und validiert in der Dermatologiepraxis. Er eignet sich nicht zur Beurteilung einer Wirbelsäulenbeteiligung (114). Beide Fragebögen werden jedoch aufgrund ihrer recht geringen Sensitivität und Spezifität wenig verwendet.

### ICD-10

Gemäß der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD-10) wird die PsA wie in Tabelle 3-2 dargestellt codiert.

Tabelle 3-2: ICD-10-GM

ICD-10-GM	Beschreibung
<b>Primärcode (Kreuzschlüsselnummer)</b>	
L40.	Psoriasis
<b>L40.5+</b>	<b>Psoriasis-Arthropathie</b>
<b>Sternschlüsselnummer (nur in Verbindung mit Primärcode zu verwenden<sup>a</sup>)</b>	
<b>M07.*</b>	<b>Arthritis psoriatica und Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten</b> exkl.: juvenile Arthritis psoriatica und juvenile Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten (M09.*)
M07.0*	distale interphalangeale Arthritis psoriatica (L40.5+)
M07.1*	Arthritis mutilans (L40.5+)
M07.2*	Spondylitis psoriatica (L40.5+)
M07.3*	sonstige psoriatische Arthritiden (L40.5+)
a: Siehe Kreuz-Stern-System in ICD-10-Klassifikation des BfArM BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen Quelle: (115)	

### Klassifikation nach Schweregrad

Eine eindeutige Klassifikation der PsA nach Schweregrad ist aufgrund der Vielschichtigkeit der Erkrankung schwierig. Gemäß den 2009 publizierten Empfehlungen der „Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis“ (GRAPPA) zur Behandlung der PsA wurde eine grobe Unterteilung in mild, mittelschwer und schwer mit entsprechenden Therapieempfehlungen vorgeschlagen (116). Diese Unterteilung wurde im Update von 2015 jedoch revidiert (117). Gemäß aktuellen Empfehlungen ist die Klassifikation der PsA in Schweregrade überholt. Die Therapie der Erkrankung erfolgt patientenindividuell und ist abhängig von den Manifestationen Haut- und Nagelbeteiligung, periphere Arthritis,



Wirbelsäulenbeteiligung, Daktylitis und Enthesitis im Einzelnen und nicht von einem definierten Schweregrad per se (117, 118).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Risankizumab sind erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf ein oder mehrere DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (119). Entsprechend handelt es sich um Patienten, die trotz einer vorangegangenen Behandlung das Therapieziel Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität noch nicht erreicht haben. Diese Patienten, für die somit eine Zweit- oder Folgetherapie angezeigt ist, werden durch Vorgabe des G-BA in die folgenden zwei Populationen eingeteilt:

- **Population A:** Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten)
- **Population B:** Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)

Risankizumab kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden (119).

### 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.*

Die PsA ist eine heterogene und multifaktorielle Erkrankung, deren Krankheitsbild mit verschiedensten klinischen Manifestationen eine Herausforderung für eine frühzeitige Diagnosestellung und adäquate Behandlung darstellt (17, 20). Unbehandelt oder unzureichend behandelt kann die PsA in einer erheblichen gesundheitlichen Belastung der Patienten resultieren. Die im Krankheitsverlauf zunehmende Symptomatik und ausgeprägte physische, aber auch psychische Einschränkungen kombiniert mit einer verminderten Lebensqualität führen zu einem hohen therapeutischen Bedarf in dieser Indikation, der durch die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen nicht gedeckt wird (26, 97, 120, 121).

### Behandlungsmanagement und Therapieziele

In Deutschland gibt es derzeit keine Leitlinien oder Empfehlungen zur Behandlung der PsA. Im deutschen Versorgungsalltag werden daher die Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) von 2019 und der GRAPPA von 2015 bzw. 2021 angewendet (102, 117, 118).

Die aktuellen EULAR-Empfehlungen zur Therapie der PsA formulieren zunächst sechs übergeordnete Prinzipien:

- Bei der PsA handelt es sich um eine heterogene, potenziell schwerwiegende Erkrankung, die eine multidisziplinäre Behandlung erforderlich machen kann (A).
- Die Behandlung der PsA sollte auf einer gemeinsamen Entscheidung durch Rheumatologen und Patienten basieren und es sollte eine bestmögliche Betreuung des Patienten angestrebt werden (B).
- Der Rheumatologe kümmert sich hauptsächlich um die muskuloskelettalen Symptome der PsA, bei Vorhandensein einer klinisch signifikanten Hautbeteiligung sollten Rheumatologe und Dermatologe bei der Diagnose und dem Therapiemanagement zusammenarbeiten (C).
- Das Hauptziel der Behandlung ist eine Maximierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Symptomkontrolle, Hemmung der radiologischen Progression, Normalisierung der Funktionalität und sozialen Teilhabe. Eine Unterbindung des Entzündungsgeschehens ist ein wichtiger Baustein, um dieses Ziel zu erreichen (D).

- Eine besondere Beachtung sollte den muskuloskelettalen Symptomen geschenkt werden und Therapieentscheidungen sollten entsprechend gefällt werden (E).
- Im Therapiemanagement sollten auch extraartikuläre Manifestationen wie Uveitis und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, sowie Komorbiditäten wie metabolisches Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen und Depression berücksichtigt werden (F).

Das Hauptziel einer Behandlung stellt somit gemäß den übergeordneten Prinzipien der EULAR die langfristige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Die Behandlung sollte so gewählt sein, dass das Erreichen und der Erhalt der Remission als primäres Therapieziel ermöglicht wird; das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität stellt das alternative Behandlungsziel dar, wenn eine Remission nicht erreicht werden kann (102).

Um diese Ziele zu erreichen, sollte die Behandlung auf möglichst viele der betroffenen Domänen abzielen, das heißt, dass neben den muskuloskelettalen Manifestationen (periphere und axiale Gelenkbeteiligung, Enthesitis, Daktylitis) auch extraartikuläre Manifestationen (an der Haut, den Nägeln, den Augen oder dem Gastrointestinaltrakt) und eventuell vorliegende Komorbiditäten bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden. So kann die Symptomatik auf den verschiedenen betroffenen Ebenen kontrolliert werden, was in der Linderung von Schmerzen, dem Erhalt und der Verbesserung der Funktionsfähigkeit, der Verhinderung von Gelenkschäden, einer Abnahme der Hautsymptomatik und der Verbesserung der Lebensqualität resultiert. Eine wichtige Komponente ist dabei die Unterbindung des Entzündungsgeschehens (102). Auch die GRAPPA-Leitlinie sieht eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität bzw. Remission als wichtigstes Therapieziel an. Daneben sollen soweit wie möglich der Funktionsstatus, die Lebensqualität und das Wohlbefinden optimiert und strukturelle Schädigungen verhindert werden. Außerdem sollen Komplikationen, durch die Erkrankung selbst oder durch die Therapie, vermieden oder minimiert werden (117). Somit soll den betroffenen Patienten mit dem Erreichen einer Remission ein weitgehend beschwerdefreies Leben ermöglicht werden.

Zudem soll gemäß EULAR-Empfehlungen in der Indikation PsA, wie bereits für die RA etabliert, der Treat-to-target-Ansatz verfolgt werden (Abbildung 3) (102, 122). Dieser umfasst die Definition konkreter Behandlungsziele im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung von Patienten und Rheumatologen sowie Regeln zur Überwachung der Krankheitsaktivität und zur Anpassung der Therapie, wenn die vordefinierten Ziele binnen 3 – 6 Monaten nicht erreicht werden (102). Entsprechende Empfehlungen für die PsA wurden 2017 aktualisiert und nennen als Therapieziel die klinische Remission (definiert als die Abwesenheit klinischer oder labortechnischer Anzeichen einer signifikanten Krankheitsaktivität) bezogen auf muskuloskelettale und extraartikuläre Manifestationen. Alternativ kann auch eine niedrige Krankheitsaktivität das Therapieziel darstellen, da eine Remission im klinischen Alltag schwer erreichbar sein kann. Die Messung der Krankheitsaktivität erfolgt anhand von klinischen Symptomen und Akutphase-Proteinen. Dabei sollen validierte Messinstrumente für die muskuloskelettale Krankheitsaktivität und für Haut- und andere extraartikuläre Manifestationen eingesetzt werden. In der PsA sollen vorrangig die minimal disease activity (MDA) oder der disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA) in

Betrachtet gezogen werden (122). Daneben existieren weitere kombinierte Scores zur Erfassung der Krankheitsaktivität wie z. B. der psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) (123, 124). Wurde das Therapieziel erreicht, sollte es idealerweise im weiteren Verlauf der Erkrankung beibehalten werden (122).

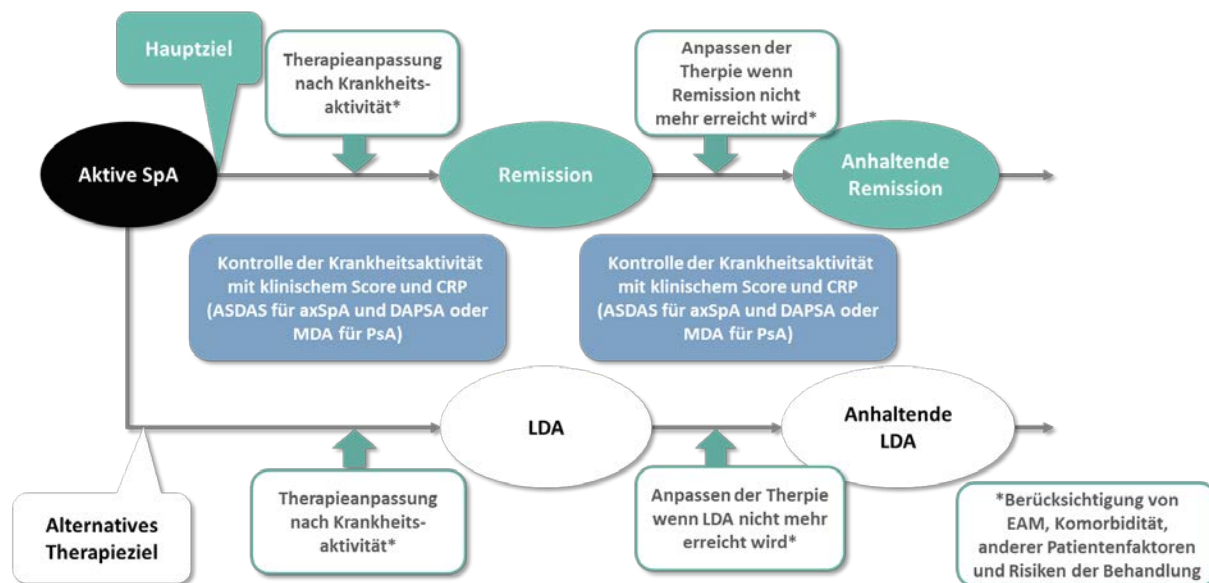


Abbildung 3: Treat-to-target-Konzept in der SpA

ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; axSpA: axiale Spondyloarthritis; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; EAM: extraartikuläre Manifestationen; LDA: low disease activity; MDA: minimal disease activity; PsA: Psoriasis-Arthritis; SpA: Spondyloarthritis

Quelle: modifiziert nach (122)

## Medikamentöse Therapie

Die Behandlungsempfehlungen der EULAR (Abbildung 4) fokussieren sich hauptsächlich auf die nicht topische pharmakologische Behandlung der muskuloskelettalen Manifestationen der PsA. Im Fall einer maßgeblichen Hautbeteiligung wird empfohlen, einen Dermatologen hinzuzuziehen. Der Behandlungsalgorithmus der EULAR wird in vier Phasen unterteilt: Die Behandlung muskuloskelettaler Symptome sollte bei Vorliegen einer Mono- oder Oligoarthritis ohne schlechte Prognosefaktoren, einer Enthesitis oder einer vorwiegend axialen Manifestation zunächst mit nicht steroidalen Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) erfolgen. Auch lokale Glukokortikoid-Injektionen können als Begleittherapie in Erwägung gezogen werden, systemische Glukokortikoide sollten allerdings nur vorsichtig und in geringer Dosierung gegeben werden (Phase 1). Nach unzureichendem Ansprechen auf diese Primärtherapie unterscheiden sich die Behandlungsempfehlungen je nach Manifestationsform der PsA (Mono-/Oligoarthritis versus Enthesitis versus vorwiegend axial).

Im Falle einer hauptsächlich peripheren Manifestation, insbesondere bei Patienten mit Polyarthritis (mit oder ohne Daktylitis), aber auch bei Patienten mit schlechten Prognosefaktoren bei einer Mono- oder Oligoarthritis, ist im Therapiealgorithmus der Einsatz

von konventionellen synthetischen DMARDs (conventional synthetic DMARD, csDMARD) (MTX, Sulfasalazin oder Leflunomid) vorgesehen (Phase 2). Wenn das Behandlungsziel mit mindestens einem csDMARD binnen 3 – 6 Monaten nicht erreicht wird, sollte eine bDMARD-Therapie (TNF-Inhibitor, IL-17-Inhibitor oder IL-12/23-Inhibitor) begonnen werden (Phase 3). Wenn ein bDMARD ungeeignet ist, kann ein Januskinase (JAK)-Inhibitor eingesetzt werden. Bei einer gleichzeitigen chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder einer Uveitis sollen TNF-Inhibitoren vor MTX bevorzugt werden. Bei relevanter Hautbeteiligung sollte gemäß den EULAR-Empfehlungen vorzugsweise ein IL-17-Inhibitor eingesetzt werden, wobei auch IL-23-Inhibitoren in der Versorgungsrealität eine relevante Rolle spielen und aufgrund ihres Zulassungsstatus als Therapieoption infrage kommen. Die derzeitige Empfehlung sieht eine Kombinationstherapie mit MTX vor, sofern der Patient auch vorher schon MTX bekommen hat; es wird jedoch betont, dass weitere Forschung zu diesem Thema notwendig ist. Nach fehlendem Ansprechen auf mindestens ein csDMARD und ein bDMARD, jeweils binnen 3 – 6 Monaten, oder wenn bDMARDs für den Patienten nicht geeignet sind, wird der Einsatz eines JAK-Inhibitors empfohlen. Wenn bei Patienten mit milder Erkrankung weder bDMARDs noch JAK-Inhibitoren geeignet sind, kann ein Phosphodiesterase (PDE)-4-Inhibitor (Apremilast) gegeben werden.

Patienten mit eindeutiger Enthesitis sollten nach unzureichendem Ansprechen auf NSAIDs oder lokale Glukokortikoid-Injektionen (Phase 1) kein csDMARD, sondern direkt ein bDMARD bzw. einen JAK-Inhibitor, wenn ein bDMARD ungeeignet ist, erhalten (Phase 3). Auch bei vorwiegend axialer Erkrankung sollte nach fehlendem Ansprechen auf NSAIDs ein bDMARD, üblicherweise ein TNF-Inhibitor, bei relevanter Hautbeteiligung jedoch ein IL-17-Inhibitor, gegeben werden.

Für die Manifestationsformen Arthritis und/oder Enthesitis gilt, dass bei unzureichendem Ansprechen auf ein bDMARD binnen 3 – 6 Monaten oder falls der Patient die Behandlung nicht verträgt, auf ein anderes bDMARD, einen JAK-Inhibitor oder einen PDE-4-Inhibitor gewechselt werden kann (Phase 4). Auch der einmalige Wechsel innerhalb der gleichen Klasse von bDMARDs ist möglich. Bei Patienten mit vorwiegend axialer Erkrankung ist ein Wechsel des bDMARD innerhalb oder zwischen den Klassen von TNF-Inhibitoren oder IL-17-Inhibitoren möglich (102).

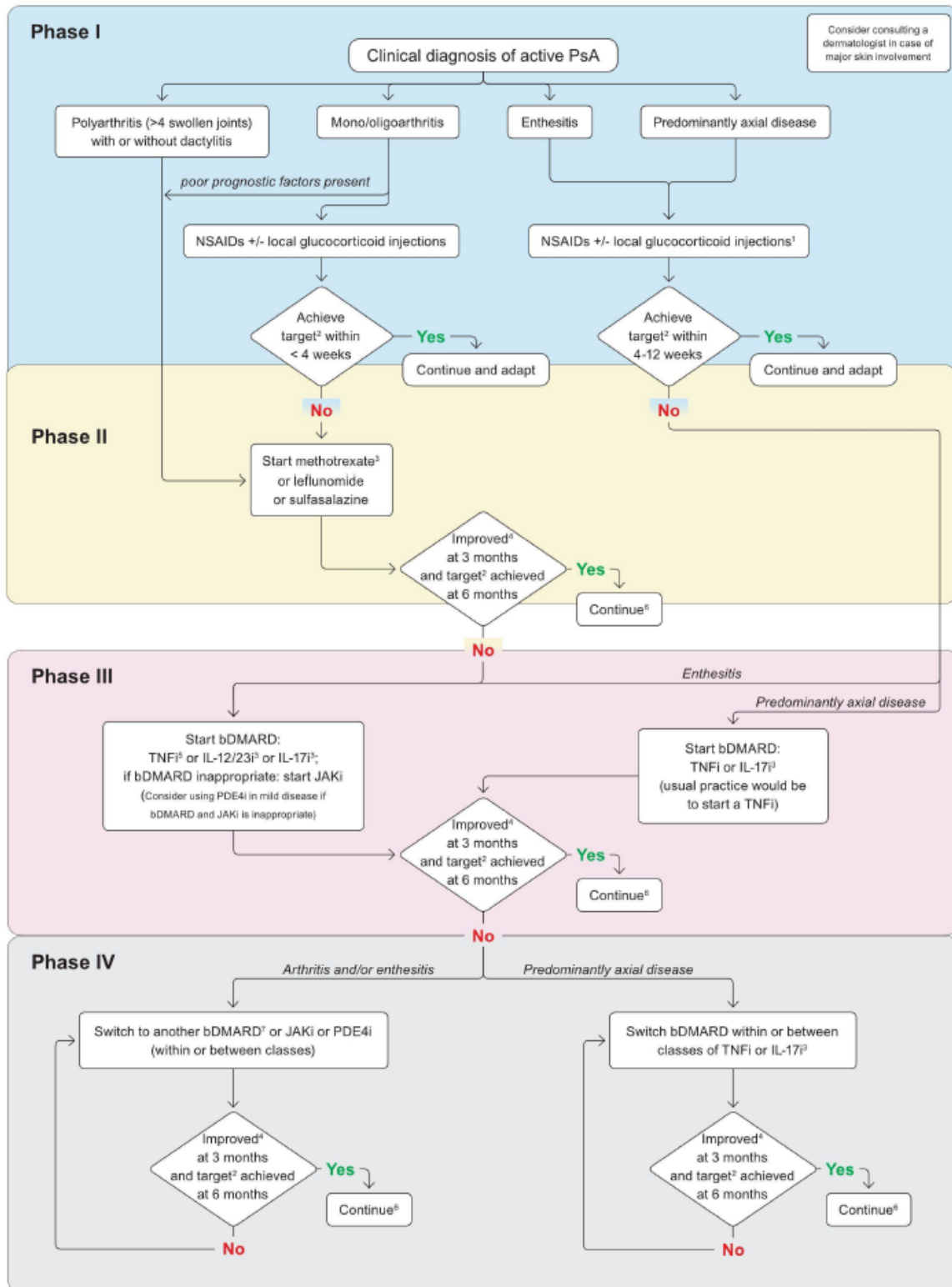


Abbildung 4: Behandlungsalgorithmus der EULAR für die PsA

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EULAR: European League Against Rheumatism; IL-12/23i: Interleukin-12/23-Inhibitor; IL-17i: Interleukin-17-Inhibitor; JAKi: Januskinase-Inhibitor; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; PDE4i: Phosphodiesterase-4-Inhibitor; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor

Quelle: (102)

Die GRAPPA-Empfehlungen (Abbildung 5) sind unterteilt in sechs klinische Domänen der PsA: periphere Arthritis, axiale Erkrankung, Enthesitis, Daktylitis, Haut, Nägel. Insgesamt spiegeln auch sie den in den EULAR-Empfehlungen beschriebenen Therapiealgorithmus von initialer NSAID-Gabe, gefolgt von csDMARDs und schließlich von bDMARDs, JAK-Inhibitoren und PDE-4-Inhibitoren wider. Zur Behandlung von Haut- und Nagelmanifestationen kommen initial topische Therapien, falls indiziert, zum Einsatz (117, 118).

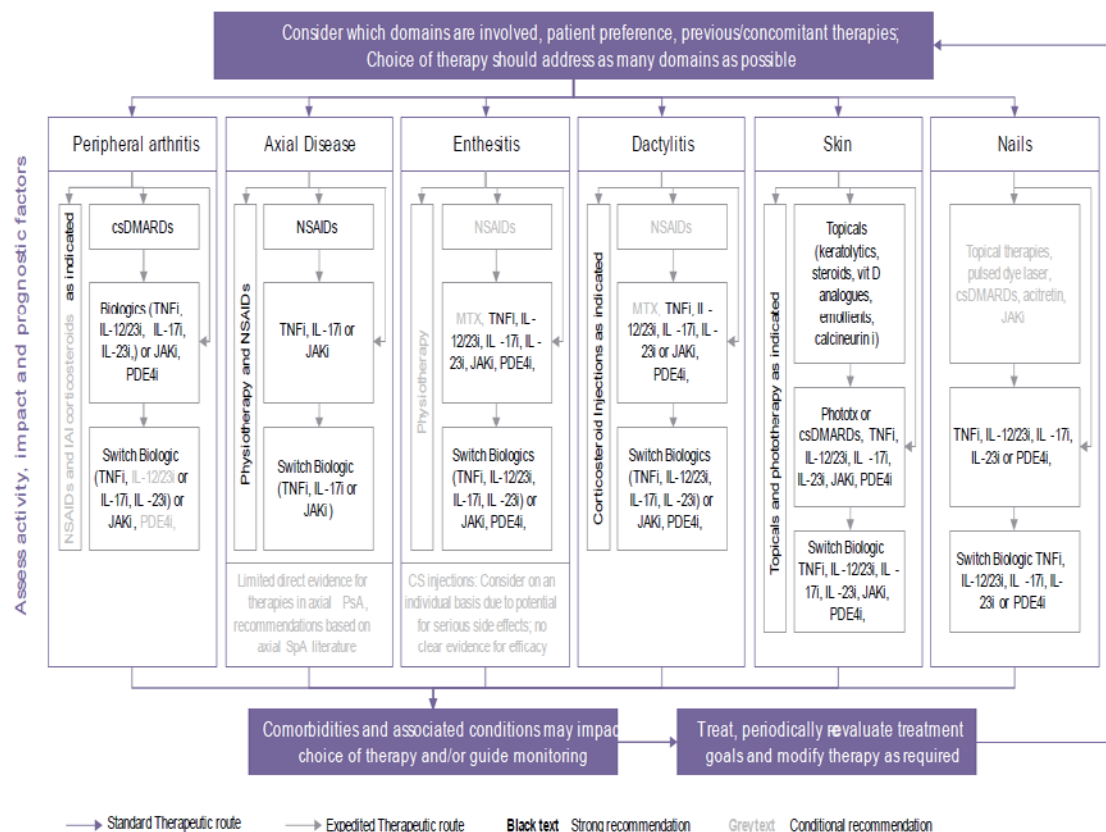


Abbildung 5: Behandlungsalgorithmus der GRAPPA für die PsA

CS: Kortikosteroid; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; IAI: intraartikuläre Injektion; IL-12/23i: Interleukin-12/23-Inhibitor; IL-17i: Interleukin-17-Inhibitor; IL-23i: Interleukin-23-Inhibitor; JAKi: Januskinase-Inhibitor; MTX: Methotrexat; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; PDE-4i: Phosphodiesterase-4-Inhibitor (Apremilast); PsA: Psoriasis-Arthritis; SpA: Spondyloarthritis; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor; vit: Vitamin

Quelle: (118)

Beide Empfehlungen betonen, dass Therapieentscheidungen gemeinsam von behandelndem Arzt und Patient getroffen werden und neben den klinischen Faktoren, wie Krankheitsaktivität, Komorbiditäten und Vortherapien, die individuellen Präferenzen des Patienten in die Entscheidung einfließen sollen (102, 117, 118).

### **Aktuelle Therapieoptionen**

Die aktuell in der Indikation PsA verfügbaren Therapieoptionen lassen sich in verschiedene Wirkstoffklassen unterteilen. Zunächst können zur Symptomkontrolle NSAIDs eingesetzt werden, wie z. B. Diclofenac. Weiterhin stehen auch Glukokortikoide wie Prednisolon, Prednison und Triamcinolon zur Verfügung. Zu den eher unspezifisch immunsuppressiv und/oder antiinflammatorisch wirkenden csDMARDs, die vor allem bei peripherer Erkrankung zum Einsatz kommen, gehören MTX und Leflunomid.

Nach unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Therapien werden für die leitlinienkonforme Therapieeskalation bDMARDs oder zielgerichtete synthetische DMARDs (targetic synthetic DMARD, tsDMARD) empfohlen. In folgenden Therapielinien wird jeweils ein Wechsel des Wirkmechanismus empfohlen. Bei den bDMARDs handelt es sich um zielgerichtete Therapien, die entweder Zytokine oder Zytokinrezeptoren blockieren, die eine zentrale Rolle für die Pathogenese der PsA spielen oder spezifisch gegen T-Zellen wirksam sind. Fünf der derzeit verfügbaren bDMARDs sind TNF-Inhibitoren: Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab. Des Weiteren sind fünf Vertreter der Wirkstoffklasse der IL-Inhibitoren in der Indikation PsA zugelassen: Ixekizumab und Secukinumab (IL-17-Inhibitoren), Ustekinumab (IL-12/23-Inhibitor), Risankizumab und Guselkumab (IL-23-Inhibitoren). Das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)-Fusionsmolekül Abatacept führt über eine Bindung an CD80 und CD86 auf Antigen präsentierenden Zellen zu einer Blockade der T-Zell-Aktivierung, wobei Abatacept von den Autoren der EULAR-Leitlinie aufgrund unzureichender Wirksamkeit erst nach Versagen eines anderen bDMARD empfohlen wird (102). Schließlich stehen noch drei tsDMARDs zur Verfügung, die JAK-Inhibitoren Upadacitinib und Tofacitinib sowie der PDE-4-Inhibitor Apremilast. Diese greifen gezielt in intrazelluläre Signalwege ein (6, 102, 117). Der Einsatz von Apremilast wird erst nach unzureichendem Ansprechen auf ein csDMARD empfohlen und wenn ein bDMARD oder JAK-Inhibitor nicht geeignet ist.

### **Limitationen**

Bei der PsA handelt es sich um eine chronische und progredient verlaufende Erkrankung, sodass eine langfristige Behandlung der Patienten erforderlich ist. Das Krankheitsbild erstreckt sich über verschiedene klinische Domänen, wobei die Krankheitsaktivität in den einzelnen Domänen patientenindividuell unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Bisher steht keine Behandlungsoption zur Verfügung, mit der die Therapieziele einer Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität bei allen Patienten dauerhaft erreicht werden können. Gründe dafür sind eine nicht ausreichende Wirksamkeit per se, die Entwicklung von Unverträglichkeiten und ein Wirkverlust über die Zeit. Es besteht daher weiterhin ein hoher Bedarf an alternativen Behandlungsmöglichkeiten.

NSAIDs und lokale Glukokortikoid-Injektionen werden hauptsächlich zur Linderung von Schmerzen bei Patienten mit milder Erkrankung eingesetzt, sind allerdings nicht geeignet, um die Progression der Erkrankung und hier insbesondere die Gelenkzerstörung aufzuhalten oder zu verzögern (45). Auch in Bezug auf die Hautsymptomatik zeigen sie keine Wirksamkeit (102). Zudem treten unter der langfristigen Therapie mit NSAIDs häufig gastrointestinale



Nebenwirkungen wie Übelkeit, Ulzerationen und Durchfall, sowie kardiovaskuläre Nebenwirkungen auf (125, 126). Glukokortikoide sollten aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nur in geringer Dosierung und über einen kurzen Zeitraum gegeben werden. Da NSAIDs und lokale Glukokortikoid-Injektionen somit vorwiegend als klassische Schmerz- und Entzündungshemmer eingesetzt werden und keinen direkten Einfluss auf den Krankheitsverlauf und den Schutz der Gelenke haben, besteht ein therapeutischer Bedarf, der gemäß international anerkannten Therapieempfehlungen initial durch csDMARDs gedeckt werden soll. Letztere wirken direkt auf den Krankheitsprozess ein, verlangsamen die Progression der Erkrankung und dienen der Symptomkontrolle. Der Einsatz von csDMARDs wird nur bei Patienten mit peripherer Arthritis empfohlen, aufgrund fehlender Wirksamkeit jedoch nicht bei überwiegender Enthesitis oder axialer Manifestation (102). Nach den EULAR-Empfehlungen ist MTX das csDMARD der ersten Wahl. Die wissenschaftliche Evidenz zur Wirksamkeit von csDMARDs bei der PsA ist allerdings begrenzt (102). Die Empfehlung für den Einsatz von csDMARDs beruht lediglich auf Beobachtungsstudien und auf den geringen Kosten sowie der guten Zugänglichkeit der Wirkstoffe (117). Das häufig eingesetzte MTX wird zudem von vielen Patienten aufgrund von Nebenwirkungen wie Übelkeit abgesetzt (127). In einer multinationalen Umfrage berichtete etwa die Hälfte der PsA-Patienten unter csDMARD-Therapie, dass sie ihre Behandlung als belastend empfinden. Als häufigste Gründe hierfür und für Therapieabbrüche wurden fehlende Wirksamkeit und Nebenwirkungen genannt (96).

Die Wirkstoffklasse der bDMARDs kommt vor allem bei einer stark ausgeprägten Symptomatik zum Einsatz oder wenn unter vorangegangenen Therapien das angestrebte Therapieziel nicht erreicht werden konnte. Ähnlich wie bei csDMARDs empfindet jedoch auch rund die Hälfte der PsA-Patienten unter bDMARD-Therapie ihre Behandlung aufgrund von fehlender Wirksamkeit und Unverträglichkeiten als belastend (96). Somit besteht innerhalb dieser Wirkstoffklasse ebenfalls ein Bedarf an zusätzlichen Therapieoptionen. Die Auswahl eines bestimmten Wirkstoffs ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie der dominierenden Manifestationsform oder Komorbiditäten. Die Anwendung von bDMARDs, insbesondere von TNF-Inhibitoren, geht mit einem erhöhten Risiko für verschiedene, auch schwere Infektionen und für die Reaktivierung einer Tuberkulose einher (128, 129). Für die meisten TNF-Inhibitoren besteht zudem eine Kontraindikation bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz (109, 130-133). IL-12/23-Inhibitoren werden dagegen nicht empfohlen, wenn eine hauptsächlich axiale Manifestation vorliegt. Für Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen sind wiederum IL-17-Inhibitoren nicht geeignet (102). Kutane Manifestationen werden unter IL-17- und IL-12/23-Inhibitoren besser kontrolliert als unter TNF-Inhibitoren. Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis haben bDMARDs wie Guselkumab und Risankizumab, die den IL-23-Signalweg inhibieren, eine ausgezeichnete Wirksamkeit auf die Hautsymptomatik gezeigt (102).

JAK-Inhibitoren werden in der Regel erst nach Versagen einer csDMARD-Therapie oder einer bDMARD-Therapie eingesetzt (102). Wie bei einer bDMARD-Therapie ist das Risiko für schwere Infekte unter JAK-Inhibitoren erhöht (134). Es liegen jedoch für die unterschiedlichen JAK-Inhibitoren Daten vor, die Anhaltspunkte für unterschiedliche Risikoprofile liefern (135). Aufgrund fehlender Head-to-Head-Studien sollte das Risiko-Nutzen-Profil eines jeden JAK-

Inhibitoren individuell anhand der bisherigen Evidenzen bewertet werden (136, 137). Der PDE-4-Inhibitor Apremilast sollte nur bei Patienten mit milder Erkrankung zum Einsatz kommen, oder bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie, für die weder ein bDMARD noch ein JAK-Inhibitor infrage kommt. Denn in klinischen Studien konnte kein hochgradiges Ansprechen auf Apremilast gezeigt werden (102).

Trotz der bereits existierenden medikamentösen Behandlungsoptionen für die PsA zeigen die genannten Limitationen deutlich, dass weiterhin ein hoher Bedarf an innovativen, patientenfreundlichen und gut verträglichen Therapiealternativen besteht.

### **Risankizumab in der Behandlung der PsA**

Mit Risankizumab steht ein weiterer Vertreter der Wirkstoffgruppe der IL-23-Inhibitoren zur Therapie der PsA zur Verfügung, um den beschriebenen ungedeckten medizinischen Bedarf mit einer neuen Behandlungsmöglichkeit zu lindern.

Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler anti-Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an IL-23 bindet (119). Bei IL-23 handelt es sich um ein Heterodimer bestehend aus den IL-23-spezifischen Untereinheiten p19 und p40, letztere findet sich auch im Zytokin IL-12 (54). Risankizumab bindet spezifisch an die p19-Untereinheit von IL-23 und verhindert somit die Bindung an den Rezeptorkomplex (Abbildung 6) (138, 139). Folglich wird die durch IL-23 vermittelte Signalkaskade und die Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Zytokine wie IL-17 inhibiert und so die Entzündungsreaktion unterbrochen. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben ist der IL-23/IL-17-Signalweg sowohl im Hinblick auf die kutanen als auch auf die muskuloskelettalen Manifestationen von zentraler Bedeutung. Da Risankizumab selektiv an die IL-23-spezifische p19-Untereinheit und nicht an die mit IL-12 geteilte p40-Untereinheit bindet, wird der durch IL-12 ausgelöste Signalweg nicht inhibiert. Eine potenziell kontraproduktive Hemmung von antiinflammatorisch wirksamen IL-12 bei PsA-Patienten unter Risankizumab-Behandlung kann daher ausgeschlossen werden.

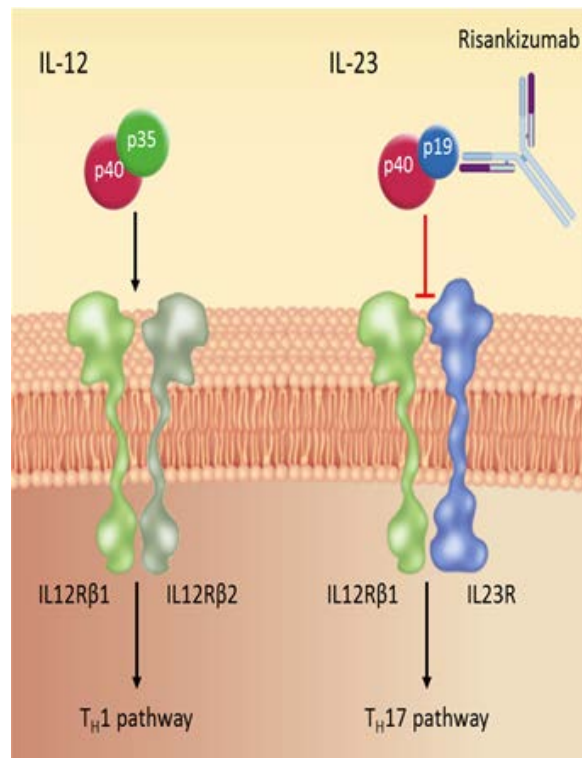


Abbildung 6: Wirkmechanismus Risankizumab

Der anti-IL-23-Antikörper Risankizumab bindet spezifisch an die p19-Untereinheit des IL-23 und verhindert somit die Bindung an den Rezeptorkomplex bestehend aus IL-12Rβ1 und IL-23R. Die durch die Stimulation von Th17-Zellen ausgelöste Signalkaskade wird somit nicht angestoßen.

Abkürzungen: IL: Interleukin; IL-12R: Interleukin-12-Rezeptor; IL-23R: Interleukin-23-Rezeptor; Th17-Zellen: T-Helferzellen vom Typ 17

Quelle: modifiziert nach (138-140)

Das Risankizumab-Studienprogramm umfasst bislang sechs Zulassungsstudien in der Plaque-Psoriasis und der PsA mit insgesamt über 3.300 Patienten (119). Die Ansprechraten sowie das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil unter Risankizumab waren über die Studien hinweg konsistent (141).

Insgesamt liegen aus der Indikation Plaque-Psoriasis vier direkt vergleichende Studien vor, die jeweils eine Teilpopulation von PsA-Patienten beinhalten. Bei den Plaque-Psoriasis-Studien UltIMMa-1 (M16-008), UltIMMa-2 (M15-995), IMMerge (M16-766) und IMMvent (M16-010) handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studien der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA). Für die Nutzenbewertung wird aus den Plaque-Psoriasis-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 jeweils die PsA-Teilpopulation mit Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR herangezogen. Diese umfasst 110 erwachsene Patienten. Die Patienten erhielten Risankizumab 150 mg oder Ustekinumab 45 mg (für Patienten ≤ 100 kg) bzw. 90 mg (für Patienten > 100 kg).

Die Zulassung für Risankizumab in der PsA beruht auf den pivotalen klinischen Studien KEEPsAKE-1 und KEEPsAKE-2. Bei den KEEPsAKE-Studien handelt es sich um placebokontrollierte Phase-III-Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab bei Patienten mit PsA auf verschiedenen Ebenen des Behandlungsalgorithmus untersuchten. In KEEPsAKE-1 wurden 964 erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf mindestens ein csDMARD unzureichend angesprochen oder die Therapie nicht vertragen haben, eingeschlossen (142). In KEEPsAKE-2 wurden die Daten von 443 erwachsenen Patienten mit aktiver PsA, die auf mindestens ein csDMARD und/oder ein bDMARD unzureichend angesprochen oder die Therapie nicht vertragen haben, analysiert (143). Die Patienten erhielten jeweils Risankizumab 150 mg oder Placebo. Bei Patienten im Placebo-Arm wurde die Behandlung ab Woche 24 mit Risankizumab 150 mg fortgeführt (142, 143).

In beiden Studien konnte eine deutliche und signifikant bessere Wirksamkeit von Risankizumab im Vergleich zu Placebo in primären und sekundären Endpunkten gezeigt werden. Im Rahmen der Untersuchungen zur Verträglichkeit wurde ein konstantes Sicherheitsprofil ohne unerwartete Nebenwirkungen beobachtet, das dem des Placebo-Arms sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 52 entspricht (Modul 4A Abschnitt 4.3.1.3.).

Eine Übersicht der beiden UltIMMa-Studien und der beiden KEEPsAKE-Studien ist in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Übersicht der UltIMMa- und KEEPsAKE-Studien

<b>UltIMMa-1 (M16-008)</b>	
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie oder Phototherapie sowie für eine Therapie mit Ustekinumab (entsprechend der lokalen Fachinformation) geeignet sind.
<b>Intervention</b>	Risankizumab 150 mg vs. Ustekinumab 45/90 mg vs. Placebo
<b>primäre Endpunkte</b>	Anteil der Patienten mit PASI90 zu Woche 16 und Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16
<b>signifikante Ergebnisse (primäre Endpunkte, PASI90, sPGA)</b>	Der primäre Endpunkt wurde erreicht, indem zu Woche 16 und 52 der Anteil der Responder im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher war als im Ustekinumab-Arm. Zudem war der Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 (klares Hautbild) oder 1 (fast klares Hautbild) zu Woche 16 und 52 im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm.
<b>UltIMMa-2 (M15-995)</b>	
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie oder Phototherapie sowie für eine Therapie mit Ustekinumab (entsprechend der lokalen Fachinformation) geeignet sind.
<b>Intervention</b>	Risankizumab 150 mg vs. Ustekinumab 45/90 mg vs. Placebo
<b>primäre Endpunkte</b>	Anteil der Patienten mit PASI90 zu Woche 16 und Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16
<b>signifikante Ergebnisse (primäre Endpunkte, PASI90, sPGA)</b>	Der primäre Endpunkt wurde erreicht, indem zu Woche 16 und 52 der Anteil der Responder im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher war als im Ustekinumab-Arm. Zudem war der Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 (klares Hautbild) oder 1 (fast klares Hautbild) zu Woche 16 und 52 im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm.

<b>KEEPsAKE-1 (M16-011)</b>	
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf die Behandlung mit mindestens einem csDMARD unzureichend angesprochen haben.
<b>Intervention</b>	Risankizumab 150 mg vs. Placebo
<b>primärer Endpunkt</b>	Anteil der Patienten, die zu Woche 24 ein Ansprechen nach ACR20 zeigen.
<b>signifikante Ergebnisse (primärer Endpunkt, PASI90, MDA)</b>	Der primäre Endpunkt wurde erreicht, indem Risankizumab eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo bezüglich des ACR20-Ansprechens zu Woche 24 zeigte. Zudem erreichten zu Woche 24 signifikant mehr Patienten unter Risankizumab-Therapie eine nahezu erscheinungsfreie Haut (PASI90) sowie eine MDA als unter Placebo.
<b>KEEPsAKE-2 (M15-998)</b>	
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf die Behandlung mit mindestens einem csDMARD und/oder bDMARD unzureichend angesprochen haben.
<b>Intervention</b>	Risankizumab 150 mg vs. Placebo
<b>primärer Endpunkt</b>	Anteil der Patienten, die zu Woche 24 ein Ansprechen nach ACR20 zeigen
<b>signifikante Ergebnisse (primärer Endpunkt, PASI90, MDA)</b>	Der primäre Endpunkt wurde erreicht, indem Risankizumab eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo bezüglich des ACR20-Ansprechens zu Woche 24 zeigte. Zudem erreichten zu Woche 24 signifikant mehr Patienten unter Risankizumab-Therapie eine nahezu erscheinungsfreie Haut (PASI90) sowie eine MDA als unter Placebo.
ACR20: 20%ige Verbesserung der American College of Rheumatology-Kriterien; bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MDA: minimal disease activity; PASI90: 90%ige Verbesserung im psoriasis area and severity index; PsA: Psoriasis-Arthritis; sPGA: static physician's global assessment	

Risankizumab wird mittels subkutaner Injektion verabreicht, muss allerdings im Vergleich mit vielen anderen bDM seltener angewendet werden. Die Anwendung von Risankizumab ist patientenfreundlich, da sie lediglich alle zwölf Wochen nach Induktionsphase erforderlich ist.

## Fazit

Für viele Patienten mit PsA sind trotz verfügbarer Therapieoptionen in Form von csDMARDs, bDMARDs und tsDMARDs die Therapieziele einer niedrigen Krankheitsaktivität und besonders einer anhaltenden Remission nach wie vor nicht zu erreichen. Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen. Über das gesamte bisher ausgewertete Studienprogramm zeigt Risankizumab über verschiedene Patientenpopulationen hinweg konsistent gute Ansprechraten sowie ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Risankizumab adressiert sowohl die Hautbeteiligung als auch die muskuloskelettale Symptomatik und ist aufgrund seines guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils sowie seiner patientenfreundlichen Anwendung eine Bereicherung der Therapielandschaft in Deutschland.

### 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.*

Risankizumab allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (119). Es liegen derzeit nur unzureichende Daten zur Prävalenz der aktiven PsA in Deutschland vor. Die Patientenzahlen werden daher auf der Grundlage der Routinedatenanalyse der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), welche dem Modul 3A des Nutzendossiers für Ixekizumab in der Indikation PsA entnommen wurde, hergeleitet (144). Der G-BA hat diese Patientenzahlen als nachvollziehbar und plausibel akzeptiert und in seinen Beschluss zu Upadacitinib aufgenommen (145, 146).

Um die Aktualität dieser Analyse, die auf GKV-Routinedaten im Beobachtungszeitraum 01.01.2012 – 31.12.2016 basiert, zu überprüfen, wurde eine orientierende Literaturrecherche nach Prävalenz- und Inzidenzraten für die PsA durchgeführt. Aus der orientierenden Literaturrecherche zur Prävalenz und Inzidenz der PsA in Deutschland ergeben sich keine Hinweise darauf, dass sich die im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers berichteten Annahmen und Anteile aus der GKV-Routinedatenanalyse grundlegend geändert haben. Diese Anteile und Annahmen werden daher zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der PsA in Deutschland herangezogen.

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden mit Excel durchgeführt und basieren auf gerundeten Zahlen. Anteile in Prozent werden auf maximal drei Nachkommastellen gerundet im Excel-Dokument zur Berechnung verwendet. Angaben zu Patientenzahlen werden immer als gerundete ganze Zahlen dargestellt (147).

#### **Prävalenz der PsA in Deutschland**

Die Prävalenz der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten wird ausgehend von der Gesamtbevölkerung hergeleitet (Abbildung 7):

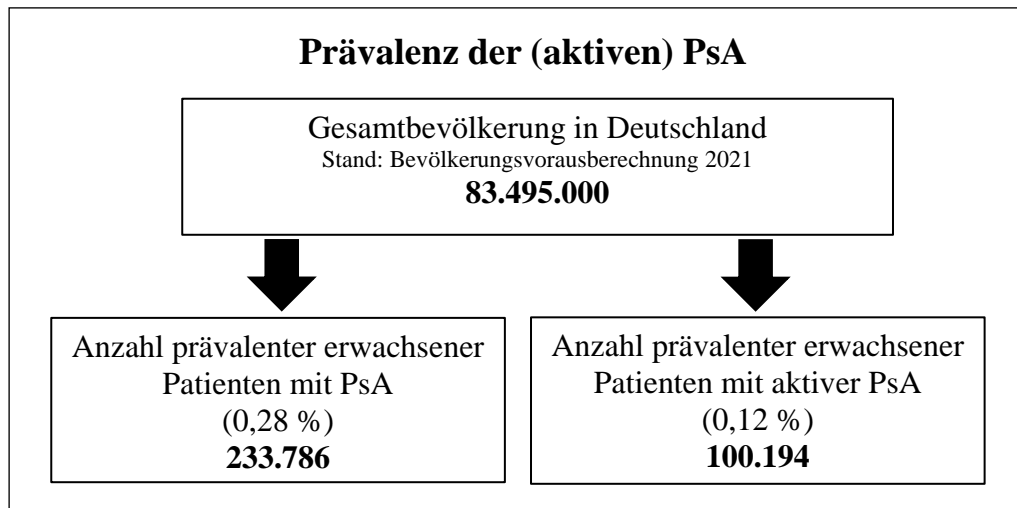


Abbildung 7: Herleitung der Prävalenz der (aktiven) PsA

PsA: Psoriasis-Arthritis

Quellen: (144, 147, 148)

### ***Prävalenz der PsA in der erwachsenen deutschen Bevölkerung***

Eine Prävalenzrate der PsA von 0,28 % der Gesamtbevölkerung kann der GKV-Routinedatenanalyse in Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers entnommen werden (144). Hierzu zählten alle erwachsenen Patienten mit einer gesicherten ambulanten oder stationären Haupt- oder Nebendiagnose einer PsA (ICD-10-GM-Codes: L40.5, M07.0\*, M07.1\*, M07.2, M07.3\*) im Aufgriffzeitraum: 1. Januar 2016 bis 31. Dezember 2016. Die ambulanten Diagnosen waren in zwei unterschiedlichen Quartalen (M2Q-Kriterium) oder durch zwei unterschiedliche Ärzte innerhalb eines Jahres zu stellen (144). Bei einer Gesamtbevölkerung von 83.495.000 (Bevölkerungsvorausberechnung 2021) entspricht dies 233.786 prävalenten erwachsenen Patienten mit PsA in Deutschland im Jahr 2021.

### ***Prävalenz der aktiven PsA in der erwachsenen deutschen Bevölkerung***

Eine aktive PsA liegt nach EULAR und American College of Rheumatology (ACR)-Leitlinie dann vor, wenn bei einem Patienten inakzeptable, belastende Symptome der PsA vorliegen. Dabei handelt es sich z. B. um ein oder mehrere entzündete und/oder druckempfindliche Gelenke, druckempfindliche Enthesen, eine Daktylitis, entzündliche Rückenschmerzen und/oder klinisch relevante extraartikuläre Manifestationen. Es ist weiterhin davon auszugehen, dass eine solche aktive mit inakzeptablen Symptomen verbundene Erkrankung behandelt wird (102, 129). Um diese Definition in der GKV-Routinedatenanalyse in Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers abzubilden, wurde angenommen, dass alle Patienten mit einer aktiven systemischen Behandlung zu dieser Gruppe gehören. Es wurde demnach ein Anteil von 0,12 % der Gesamtbevölkerung als erwachsene Patienten mit aktiver PsA bestimmt. Bei einer Gesamtbevölkerung von 83.495.000 (Bevölkerungsvorausberechnung 2021) ergeben sich somit 100.194 prävalente erwachsene Patienten mit aktiver PsA in Deutschland.

**Alters-, geschlechts- und gewichtsspezifische Unterschiede**

Die orientierende Recherche erbrachte keine Hinweise darauf, dass die Prävalenzverteilung nach Alter und Geschlecht von der im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers berichteten abweicht. Hier war eine praktische Gleichverteilung der Prävalenz auf die Geschlechter festgestellt worden. Nach dem Alter ergeben sich deutliche Unterschiede zwischen Kindern bzw. Jugendlichen und Erwachsenen. Mit etwas mehr als der Hälfte aller prävalenten Patienten kommt die PsA am häufigsten im Altersstratum von 50 – 69 Jahren vor (144).

Verschiedene Studien und Register berichten für PsA-Patienten ein höheres durchschnittliches Körpergewicht sowie einen höheren body mass index (BMI).

**Inzidenz der PsA in Deutschland**

Eine orientierende Literaturrecherche zu den Inzidenzraten ergab keine aktuelleren Daten zur Inzidenz der PsA in Deutschland als die bereits im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers berichteten Werte (144). In vorangegangenen Verfahren in der Indikation wurde eine Spanne an Inzidenzraten aus verschiedenen europäischen Ländern zur Herleitung der jährlichen Neuerkrankungen genutzt (144, 149, 150). Sewerin et al. haben in der Zwischenzeit in einer umfangreichen GKV-Datenanalyse neu bestimmte Inzidenzraten berichtet. Diese Daten bestätigen zudem eine leicht erhöhte Inzidenz bei Frauen (151). Die Inzidenz der PsA aus der GKV-Datenanalyse von Sewerin et al. liegt mit 0,011 % innerhalb der zuletzt betrachteten Spanne von 0,008 – 0,041 % der Gesamtbevölkerung, (Tabelle 3-4) (144). Wird diese Spanne auf die Gesamtbevölkerung von 83.495.000 (Bevölkerungsvorausberechnung 2021) angewendet, ergeben sich hieraus zwischen 6.680 und 34.233 inzidente PsA-Patienten in Deutschland.

Tabelle 3-4: Inzidenzraten für die PsA

Publikation	Bezugsjahr	Land	Inzidenzrate [%]
Modul 3A Ixekizumab (2018) <sup>a</sup>	1999 – 2000	Schweden	0,008
Modul 3A Ixekizumab (2018) <sup>a</sup>	2000	Finnland	0,023
Modul 3A Ixekizumab (2018) <sup>a</sup> (144)	2006 – 2008	Norwegen	0,041
Sewerin et al. 2019 (151)	2009 – 2012	Deutschland	0,011 <sup>b</sup>

a: Diese Werte werden auch im Modul 3B Secukinumab (149) und im Modul 3A Tofacitinib (150) berichtet und zur Herleitung der Inzidenz der PsA in Deutschland herangezogen.  
b: Eigene Berechnung aus den in der Quelle angegebenen geschlechtsspezifischen Werten zur Inzidenz PsA: Psoriasis-Arthritis



*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.*

Tabelle 3-5: 5-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der (aktiven) PsA in der deutschen Gesamtbevölkerung

Jahr	Bevölkerung	Prävalenz der PsA <sup>a</sup>	Prävalenz der aktiven PsA <sup>b</sup>
2021	83.495.000	233.786	100.194
2022	83.591.000	234.055	100.309
2023	83.654.000	234.231	100.385
2024	83.682.000	234.310	100.418
2025	83.674.000	234.287	100.409
2026	83.631.000	234.167	100.357

a: Anteil GKV-Analyse Ixekizumab: 0,28 %  
b: Anteil GKV-Analyse Ixekizumab: 0,12 %  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PsA: Psoriasis-Arthritis  
Quelle: (144, 147, 148)

Zur Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine Angaben aus der Literatur vor. Es sind keine wesentlichen Veränderungen der Anteile der Inzidenz bzw. der Prävalenz der (aktiven) PsA in Deutschland zu erwarten, die tatsächlichen Patientenzahlen verändern sich somit nur aufgrund der sich verändernden Gesamtbevölkerungszahl (Tabelle 3-5). Somit wird die Prävalenz von 0,28 % der erwachsenen Bevölkerung auch für die nächsten fünf Jahre unverändert fortgeschrieben.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a, b</sup>	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a, b</sup>
Risankizumab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	34.066	30.046
	Population A <sup>a, c</sup>	
	23.506	20.732
	Population B <sup>a, d</sup>	
	10.560	9.314
<p>a: Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde grundsätzlich mit gerundeten Werten gerechnet.</p> <p>b: Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>c: Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).</p> <p>d: Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).</p> <p>bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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.

Risankizumab ist zugelassen für die Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Zielpopulation wird durch Vorgabe des G-BA in zwei Patientenpopulationen unterteilt (Tabelle 3-6). Im Folgenden werden die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation sowie der Populationen A und B beschrieben. Wie für die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der PsA in Deutschland sollen auch für die Herleitung der Zielpopulation die Annahmen aus der GKV-Routinedatenanalyse in Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers herangezogen werden (144). Zudem hat der G-BA in vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet diese Annahmen und Anteile sowie die daraus resultierenden Patientenzahlen akzeptiert (146, 152, 153).

**Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben**

In Abbildung 8 sind die einzelnen Schritte zur Ableitung der Zielpopulation für Risankizumab in der Indikation aktive PsA dargestellt. Wie auch in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, ergeben sich für die Anzahl der Patienten mit aktiver PsA insgesamt 100.194 Patienten in Deutschland. Ausgehend von diesen systemisch behandelten Patienten mit aktiver PsA kann die Anzahl der Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, bestimmt werden. In der GKV-Routinedatenanalyse (Beobachtungszeitraum: 2012 – 2016) im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers wurde dieser Anteil mit 34 % aller Patienten unter systemischer Therapie (aktive PsA) berichtet (144). Es ergeben sich demnach insgesamt 34.066 Patienten im Jahr 2021 bzw. 30.046 Patienten in der GKV.

**Population A: bDMARD-naive und Population B: bDMARD-erfahrene Patienten**

Durch Vorgabe des G-BA wird die Zielpopulation in die zwei Populationen A und B nach bDMARD-Vorbehandlung unterteilt. Aus der GKV-Routinedatenanalyse in Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers ergeben sich für diese Populationen Anteile von 69 % (bDMARD-naive Patienten) bzw. 31 % (bDMARD-erfahrene Patienten) der Zielpopulation. Diesen Anteilen liegt die Annahme zu Grunde, dass wenn 31 % der systemisch behandelten Patienten (aktive PsA) auf eine oder mehrere Therapien mit bDMARD unzureichend angesprochen haben und damit bDMARD-erfahren sind, im Umkehrschluss 69 % aller systemisch behandelten Patienten bDMARD-naiv sein müssen. Vergleichbare Anteile werden auch in Publikationen beschrieben (154, 155). Zur Bestimmung des GKV-Anteils der jeweiligen Populationen werden die entsprechenden Anteile in der Gesamtbevölkerung mit dem prozentualen Anteil der GKV-Versicherten (88,2 %) multipliziert (156). Für Population A ergeben sich demnach insgesamt 23.506 Patienten bzw. 20.732 Patienten in der GKV und für Population B insgesamt 10.560 Patienten bzw. 9.314 Patienten in der GKV jeweils bezogen auf die Gesamtbevölkerung (Vorausberechnung 2021).

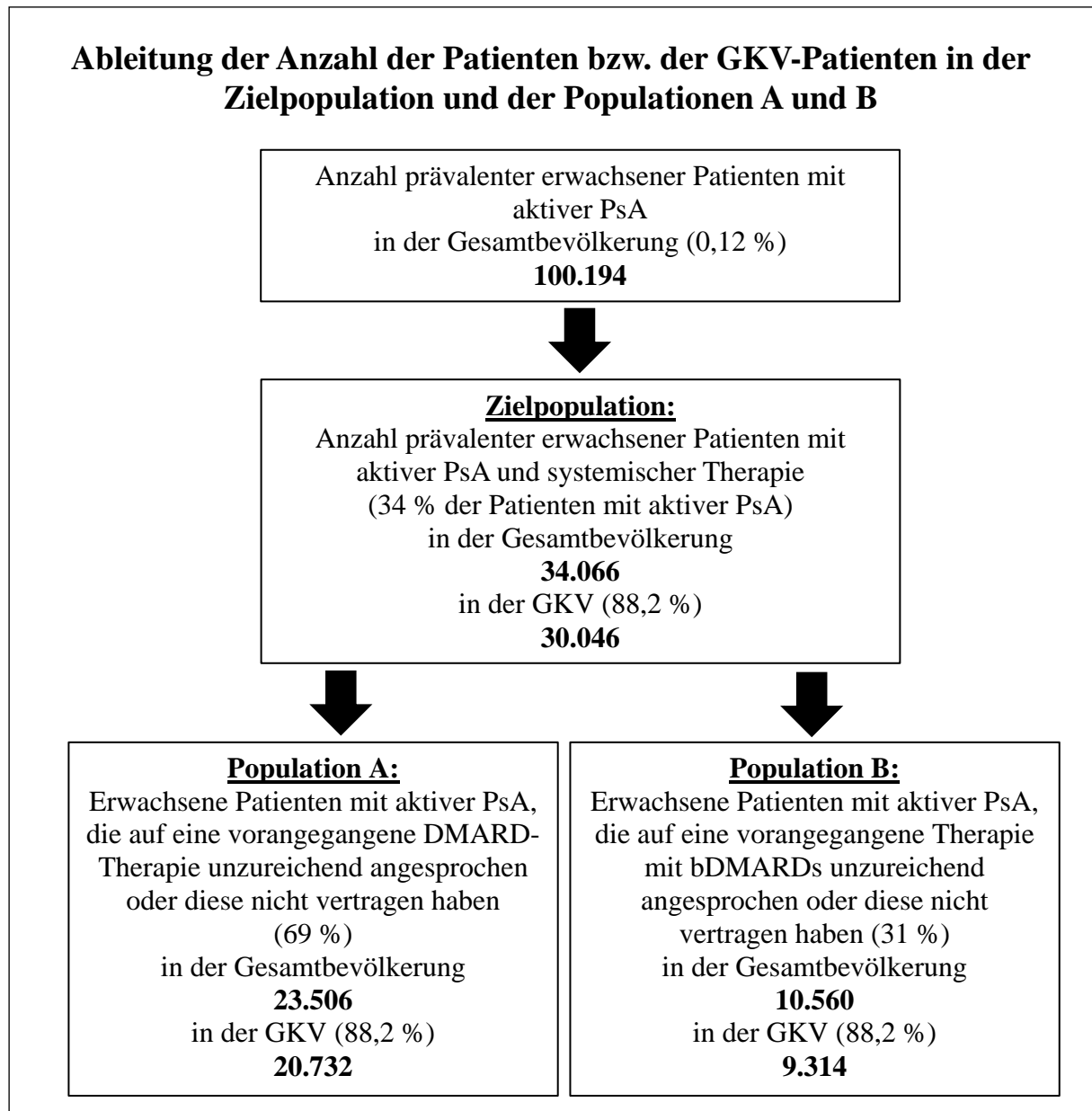


Abbildung 8: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Populationen A und B

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PsA. Psoriasis-Arthritis

Quellen: (144, 147, 156)

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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
Risankizumab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).	nicht quantifizierbar (Hinweis) <sup>a</sup>	20.732
Risankizumab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).	nicht quantifizierbar (Hinweis) <sup>a</sup>	9.314
a: für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; PsO: Plaque-Psoriasis			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Population A und Population B liegt ein medizinischer Zusatznutzen vor. Die Angabe zur Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein medizinischer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl an GKV-Patienten in dieser Population (Tabelle 3-6). Es wird auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 verwendet und zitiert werden, verwiesen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden vorwiegend Übersichtsartikel, aber auch die aktuellen Versionen der EULAR-Leitlinie und der GRAPPA-Leitlinie verwendet. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt. Ergänzend wurden Fachinformationen der entsprechend angeführten Wirkstoffe herangezogen.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der PsA sowie der Herleitung der Populationen wurden vorhergehende frühe Nutzenbewertungen und die dazugehörigen G-BA-Beschlüsse berücksichtigt sowie eine orientierende Recherche in PubMed durchgeführt. Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland sowie des Anteils GKV-versicherter Patienten wurde auf verfügbare Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen.

### 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. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. Prim Care. 2018;45(2):271-87.
2. Krueger GG. Clinical features of psoriatic arthritis. Am J Manag Care. 2002;8(6 Suppl):S160-70.
3. Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot JF, Dreimann M, Hammel L, et al. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen. Zeitschrift für Rheumatologie. 2019;78(Suppl 1):3-64.
4. Syrbe U. Neues zur Pathophysiologie der Spondyloarthritis. Akt Rheumatol. 2019;44:315-20.
5. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15013.
6. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. The New England journal of medicine. 2017;376(10):957-70.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Secukinumab (D-576) Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 11. Januar 2021 von 10:01 Uhr bis 11:24 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-590/2021-01-11\\_Wortprotokoll\\_Secukinumab%20D-576.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-590/2021-01-11_Wortprotokoll_Secukinumab%20D-576.pdf). [Zugriff am: 27.09.2021]
8. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Psoriatic Arthritis, Psoriatic Disease, or Psoriatic Syndrome? J Rheumatol. 2019;46(11):1428-30.
9. Sakkas LI, Zafiriou E, Bogdanos DP. Mini Review: New Treatments in Psoriatic Arthritis. Focus on the IL-23/17 Axis. Front Pharmacol. 2019;10:872.
10. Behrens F, Thaci D, Wollenhaupt J, Kruger K. [Psoriatic arthritis : Overview of drug therapy options and administration characteristics]. Zeitschrift für Rheumatologie. 2016;75(5):471-88. Psoriasisarthritis : Übersicht medikamentöser Therapieoptionen und Anwendungsbesonderheiten.
11. Ciocon DH, Kimball AB. Psoriasis and psoriatic arthritis: separate or one and the same? Br J Dermatol. 2007;157(5):850-60.
12. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaci D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. J Am Acad Dermatol. 2013;69(5):729-35.
13. Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(6):683-91.
14. Gottlieb A, Merola JF. Psoriatic arthritis for dermatologists. J Dermatolog Treat. 2020;31(7):662-79.

15. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2152-4.
16. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1045-50.
17. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):736-40.
18. Martín J, Campo E, Benavente L, Martínez M, Castro S, Fernandez S, et al. SAT0436 Patients with psoriatic arthritis who achieve the MDA response show less subclinical atherosclerosis than those in DAPSA remission. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020;79(Suppl 1):1175.2-
19. Huynh D, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. *Rheumatology (Oxford, England).* 2015;54(1):20-8.
20. Boehncke WH, Friedrich M, Kaltwasser JP, Manger B, Mrowietz U, Reich K, et al. Psoriasis-Arthritis – eine interdisziplinäre Herausforderung. *Dtsch Arztebl International.* 2006;103(21):A-1455.
21. Schur PH. Psoriatic Arthritis and Arthritis Associated with Gastrointestinal Disease. *Harrison's 15th edition - Principles of Internal Medicine 2001.*
22. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet.* 2018;391(10136):2273-84.
23. O'Rielly DD, Rahman P. Genetics of Psoriatic Arthritis – an update. *Medical Research Archives.* 2018;6(3).
24. Boehncke WH, Qureshi A, Merola JF, Thaci D, Krueger GG, Walsh J, et al. Diagnosing and treating psoriatic arthritis: an update. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):772-86.
25. FitzGerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1):214.
26. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs.* 2014;74(4):423-41.
27. Kulski JK, Shiina T, Dijkstra JM. Genomic Diversity of the Major Histocompatibility Complex in Health and Disease. *Cells.* 2019;8(10).
28. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.* 2007;48(1):11-23.
29. Boehncke WH, Kirby B, Fitzgerald O, van de Kerkhof PC. New developments in our understanding of psoriatic arthritis and their impact on the diagnosis and clinical management of the disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):264-70.
30. Haroon M, Fitzgerald O. Pathogenetic overview of psoriatic disease. *J Rheumatol Suppl.* 2012;89:7-10.
31. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Pollock RA, Gladman DD. Killer-cell immunoglobulin-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2014;53(2):233-9.
32. Lanier LL. NK cell recognition. *Annual review of immunology.* 2005;23:225-74.
33. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2).



34. de Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN, et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet.* 2009;41(2):211-5.
35. Eiris N, Gonzalez-Lara L, Santos-Juanes J, Queiro R, Coto E, Coto-Segura P. Genetic variation at IL12B, IL23R and IL23A is associated with psoriasis severity, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus. *J Dermatol Sci.* 2014;75(3):167-72.
36. Giardina E, Huffmeier U, Ravindran J, Behrens F, Lepre T, McHugh NJ, et al. Tumor necrosis factor promoter polymorphism TNF\*-857 is a risk allele for psoriatic arthritis independent of the PSORS1 locus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3801-6.
37. O'Rielly DD, Rahman P. Genetics of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(5):673-85.
38. Reich K, Huffmeier U, König IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J, et al. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF\*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2056-64.
39. Song GG, Kim JH, Lee YH. Association between the LCE3C\_LCE3B deletion polymorphism and susceptibility to psoriasis: a meta-analysis of published studies. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2013;17(7):572-7.
40. Ogdie A, Gelfand JM. Clinical Risk Factors for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients with Psoriasis: A Review of Available Evidence. *Current rheumatology reports.* 2015;17(10):64.
41. Radtke MA, Mössner R, Augustin M, Reich K. Psoriasis Arthritis: Klinik, Pathogenese und Diagnostik. *Der Deutsche Dermatologe.* 2007;5:2-8.
42. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(12):731-41.
43. Hueber AJ, Manger B. [New aspects on the pathogenesis of psoriatic arthritis]. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2013;72(8):758-63. Neues zur Pathogenese der Psoriasisarthritis.
44. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *The New England journal of medicine.* 2009;361(5):496-509.
45. 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):851-64.
46. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):221.
47. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesitis-resident T cells. *Nat Med.* 2012;18(7):1018-9.
48. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(7):415-29.
49. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1167-78.
50. Orsolini G, Bertoldi I, Rossini M. Osteoimmunology in rheumatoid and psoriatic arthritis: potential effects of tofacitinib on bone involvement. *Clin Rheumatol.* 2020;39(3):727-36.

51. Sieper J, Poddubnyy D, Miossec P. The IL-23-IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(12):747-57.
52. Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, Krueger JG, Ritchlin CT, Elewaut D, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2019;58(2):197-205.
53. Kragstrup TW, Andersen T, Heftdal LD, Hvid M, Gerwien J, Sivakumar P, et al. The IL-20 Cytokine Family in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. *Front Immunol.* 2018;9:Article 2226.
54. Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cellular & molecular immunology.* 2012;9(4):302-9.
55. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nature reviews Immunology.* 2014;14(9):585-600.
56. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annual review of immunology.* 2014;32:227-55.
57. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends in immunology.* 2013;34(4):174-81.
58. Sukhov A, Adamopoulos IE, Maverakis E. Interactions of the Immune System with Skin and Bone Tissue in Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(1):87-99.
59. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *The Journal of investigative dermatology.* 2009;129(6):1339-50.
60. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Current rheumatology reports.* 2007;9(6):461-7.
61. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(10):905-10.
62. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):188-90.
63. Frediani B, Falsetti P, Storri L, Allegri A, Bisogno S, Baldi F, et al. Ultrasound and clinical evaluation of quadriceps tendon enthesitis in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2002;21(4):294-8.
64. Gladman DD, Cook RJ, Schentag C, Feletar M, Inman RI, Hitchon C, et al. The clinical assessment of patients with psoriatic arthritis: results of a reliability study of the spondyloarthritis research consortium of Canada. *J Rheumatol.* 2004;31(6):1126-31.
65. Gladman DD, Ziouzina O, Thavaneswaran A, Chandran V. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J Rheumatol.* 2013;40(8):1357-9.
66. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2504-17.
67. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Lotti T. Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2009;2:9-13.
68. World Health Organization (WHO). Globaler Bericht zur Schuppenflechte. Deutsche Übersetzung des „Global Report on Psoriasis“ 2016. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189->

[ger.pdf;jsessionid=7BC4AD3EFDA2CB9838F799D7AC27E9E9?sequence=11.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2709299/)

[Zugriff am: 27.09.2021]

69. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):163-8.
70. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;45(2):151-8.
71. Reich A, Szepietowski JC. Clinical Aspects of Itch: Psoriasis. In: Carstens E, Akiyama T (Hrsg.). *Itch: Mechanisms and Treatment.* Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis (c) 2014 by Taylor & Francis Group, LLC.; 2014.
72. Szepietowski JC, Reich A. Pruritus in psoriasis: An update. *European journal of pain (London, England).* 2016;20(1):41-6.
73. Globe D, Bayliss MS, Harrison DJ. The impact of itch symptoms in psoriasis: results from physician interviews and patient focus groups. *Health and quality of life outcomes.* 2009;7:62.
74. Stull C, Grossman S, Yosipovitch G. Current and Emerging Therapies for Itch Management in Psoriasis. *American journal of clinical dermatology.* 2016;17(6):617-24.
75. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. *Reumatologia.* 2017;55(3):131-5.
76. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs.* 2016;76(6):675-705.
77. Ventura A, Mazzeo M, Gaziano R, Galluzzo M, Bianchi L, Campione E. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2527-35.
78. McGonagle D, Ash Z, Dickie L, McDermott M, Aydin SZ. The early phase of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1:i71-6.
79. 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:ii14-7.
80. Coates LC, Orbai A, Azevedo VF, Cappelleri JC, Moser J, Lippe R, et al. Abstract Number:1390. Impact of Psoriatic Arthritis from the Patient's Perspective in the Context of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) Questionnaire: An Online Global Survey. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(Suppl. 10).
81. Kiltz U, Baraliakos X, Regel A, Buhning B, Braun J. Causes of pain in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 107(5):102-7.
82. Garrido-Cumbrera M, Hillmann O, Mahapatra R, Trigos D, Zajc P, Weiss L, et al. Improving the Management of Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis: Roundtable Discussions with Healthcare Professionals and Patients. *Rheumatol Ther.* 2017;4(2):219-31.
83. Heiberg T, Lie E, van der Heijde D, Kvien TK. Sleep problems are of higher priority for improvement for patients with ankylosing spondylitis than for patients with other inflammatory arthropathies. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):872-3.
84. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet.* 2011;377(9784):2226-35.
85. Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Sleep disorders in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *Reumatologia.* 2018;56(5):301-6.

86. Wong ITY, Chandran V, Li S, Gladman DD. Sleep Disturbance in Psoriatic Disease: Prevalence and Associated Factors. *J Rheumatol.* 2017;44(9):1369-74.
87. Duvetorp A, Ostergaard M, Skov L, Seifert O, Tveit KS, Danielsen K, et al. Quality of life and contact with healthcare systems among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic PATient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP). *Arch Dermatol Res.* 2019;311(5):351-60.
88. Gupta MA, Simpson FC, Gupta AK. Psoriasis and sleep disorders: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2016;29:63-75.
89. Gudu T, Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. *Expert review of clinical immunology.* 2018;14(5):405-17.
90. Borenstein DG, Hassett AL, Pisetsky D. Pain management in rheumatology research, training, and practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 107(5):2-7.
91. Taylor WJ. Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO International Classification of Functioning, Health, and Disability. *Current rheumatology reports.* 2012;14(4):369-74.
92. Alten R, Strand V, Conaghan PG, Huneault L, Sullivan E, Blackburn S, et al. Abstract Number: 2770. Psoriatic Arthritis Limits Patients' Abilities to Undertake Activities Crucial for Normal Daily Life and Impacts Happiness, Results from a Multinational Real-World Sample. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(suppl 10).
93. Husted JA, Tom BD, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. A longitudinal study of the effect of disease activity and clinical damage on physical function over the course of psoriatic arthritis: Does the effect change over time? *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):840-9.
94. 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):680-9.
95. Leung YY, Ho KW, Zhu TY, Tam LS, Kun EW, Li EK. Testing scaling assumptions, reliability and validity of medical outcomes study short-form 36 health survey in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2010;49(8):1495-501.
96. 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 (MAPP) Survey. *Rheumatol Ther.* 2016;3(1):91-102.
97. Husni ME, Merola JF, Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):351-60.
98. Dewing KA. Management of patients with psoriatic arthritis. *Nurse Pract.* 2015;40(4):40-6; quiz 6-7.
99. Schatteman L, Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Gyselbrecht L, et al. Gut inflammation in psoriatic arthritis: a prospective ileocolonoscopy study. *J Rheumatol.* 1995;22(4):680-3.
100. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):955-9.
101. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):545-68.
102. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):700-12.

103. Karmacharya P, Ogdie A, Eder L. Psoriatic arthritis and the association with cardiometabolic disease: a narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1-15.
104. Radtke MA, Reich K, Beikert F, Augustin M. [Psoriasis arthritis. An interdisciplinary challenge]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete.* 2011;62(10):779-90; quiz 91-2. Psoriasisarthritis. Eine interdisziplinäre Herausforderung.
105. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S31-5.
106. Chandran V. Psoriatic spondylitis or ankylosing spondylitis with psoriasis: same or different? *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(4):329-34.
107. Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford, England).* 2020;59(6):1340-6.
108. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):701-7.
109. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Adalimumab). Stand: Juni 2021.
110. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55-78.
111. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J, et al. The CLASSification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria--a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol.* 2012;39(1):154-6.
112. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73.
113. 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]. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2010;69(2):157-60, 62-3. GEPARD-Patientenfragebogen: Erfassung von Patienten mit Psoriasisarthritis aus einem ambulanten dermatologischen Patientenpool.
114. Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, Waxman R, Helliwell PS. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(3):469-74.
115. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10. Revision - German Modification (ICD-10-GM). Version 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/>. [Zugriff am: 27.09.2021]
116. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1387-94.
117. 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):1060-71.

118. Coates LC, Soriano E, Corp N, Bertheussen H, Callis-Duffin K, Barbosa Campanholo C, et al. OP0229 THE GROUP FOR RESEARCH AND ASSESSMENT OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS (GRAPPA) TREATMENT RECOMMENDATIONS 2021. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(Suppl 1):139-40.
119. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: November 2021.
120. Boehncke WH, Menter A. Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. *American journal of clinical dermatology*. 2013;14(5):377-88.
121. Mease PJ, Menter MA. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):685-704.
122. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3-17.
123. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):986-91.
124. Coates LC, Gladman DD, Nash P, FitzGerald O, Kavanaugh A, Kvien TK, et al. Secukinumab provides sustained PASDAS-defined remission in psoriatic arthritis and improves health-related quality of life in patients achieving remission: 2-year results from the phase III FUTURE 2 study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):272.
125. Pereda CA, Nishishinya MB, Martínez López JA, Carmona L. Efficacy and safety of DMARDs in psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2):282-9.
126. Cunningham K, Candelario DM, Angelo LB. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Updates on Dosage Formulations and Adverse Effects. *Orthop Nurs*. 2020;39(6):408-13.
127. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rødevand E, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):671-6.
128. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51 Suppl 6:vi37-43.
129. 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. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011;2011(2):Cd008794.
130. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober 2020.
131. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 100 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober 2020.
132. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab). Stand: Juli 2021.
133. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Certolizumab Pegol). Stand: März. 2021.
134. Alten R, Mischkewitz M, Stefanski AL, Dörner T. Januskinase-Inhibitoren. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2020;79(3):241-54.

135. Nash P, Kerschbaumer A, Dorner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):71-87.
136. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: August 2021.
137. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten (Tofacitinib). Stand: August 2021.
138. Patel M, Day A, Warren RB, Menter A. Emerging therapies for the treatment of psoriasis. *Dermatology and therapy.* 2012;2(1):16.
139. Singh S, Kroe-Barrett RR, Canada KA, Zhu X, Sepulveda E, Wu H, et al. Selective targeting of the IL23 pathway: Generation and characterization of a novel high-affinity humanized anti-IL23A antibody. *mAbs.* 2015;7(4):778-91.
140. Sofen H, Smith S, Matheson RT, Leonardi CL, Calderon C, Brodmerkel C, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2014;133(4):1032-40.
141. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):628-37.
142. AbbVie Inc. Clinical Study Report - Interim - M16-011 (Date of Report: 19Feb2021). A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or Intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPSAKE 1). 2021.
143. AbbVie Inc. Clinical Study Report - Interim - M15-998 (Date of Report: 19Feb2021). A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(ies) (KEEPSAKE 2). 2021.
144. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A - Ixekizumab (Taltz®). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2316/2018-02-16\\_Modul3A\\_Ixekizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2316/2018-02-16_Modul3A_Ixekizumab.pdf). [Zugriff am: 27.09.2021]
145. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4920/2021-07-15\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib\\_D-638.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4920/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-638.pdf). [Zugriff am: 27.09.2021]
146. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Updacinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7672/2021-07-15\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib\\_D-638\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7672/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-638_TrG.pdf). [Zugriff am: 27.09.2021]
147. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Zielpopulation - Epidemiologische Berechnungen. 2021.
148. DESTATIS-Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand. 2021. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/>. [Zugriff am: 20.09.2021]

149. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3B - Secukinumab (Cosentyx®) - aktive PsA. 2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1270/2015-12-11\\_Modul3B\\_Secukinumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1270/2015-12-11_Modul3B_Secukinumab.pdf). [Zugriff am: 27.09.2021]
150. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A Tofacitinib (XELJANZ®). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2537/2018-08-14\\_Modul3A\\_Tofacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2537/2018-08-14_Modul3A_Tofacitinib.pdf). [Zugriff am: 27.09.2021]
151. Sewerin P, Brinks R, Schneider M, Haase I, Vordenbaumen S. Prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):286-7.
152. 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) 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5189/2018-08-16\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_nAWG\\_D-343\\_TrG-15-10-2018.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5189/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_TrG-15-10-2018.pdf). [Zugriff am: 27.09.2021]
153. 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) 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5588/2019-02-21\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib\\_D-373\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5588/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_TrG.pdf). [Zugriff am: 27.09.2021]
154. Glinborg B, Ostergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):382-90.
155. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DP, et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R52.
156. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln Stand: Juli. 2021. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Juli\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf). [Zugriff am: 20.09.2021]



### 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 3-15 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 Tabelle 3-6 bis Tabelle 3-15 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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)
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle zwölf Wochen 150 mg s.c.	4,3	1
<b>Kombinationstherapie mit MTX</b>				
Methotrexat	Zielpopulation (Population A/B)	<u>kontinuierlich:</u> 1 x wöchentlich 7,5 – 25 mg p.o. oder s.c.	52,1	1
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Adalimumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle zwei Wochen 40 mg s.c.	26,1	1
Certolizumab pegol	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle zwei Wochen 200 mg s.c. <sup>a</sup>	26,1	1
Etanercept	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x wöchentlich 50 mg s.c. <sup>b</sup>	52,1	1
Golimumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x monatlich 50 mg s.c. 100 mg s.c. <sup>c</sup>	12	1
Infliximab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle acht Wochen 5 mg/kg i.v. <sup>d</sup>	6,5	1
Ixekizumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle vier Wochen 80 mg s.c.	13	1
Secukinumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x monatlich 300 mg s.c. <sup>e</sup>	12	1

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)
Ustekinumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle zwölf Wochen 45 mg s.c. 90 mg s.c. <sup>f</sup>	4,3	1
Kombinationstherapie mit MTX				
Methotrexat	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x wöchentlich 7,5 – 25 mg p.o. oder s.c.	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>Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).</p> <p>a: Nach Bestätigung des klinischen Ansprechens kann eine alternative Erhaltungsdosis von 400 mg alle vier Wochen erwogen werden (13 Behandlungen).</p> <p>b: Alternativ können zweimal wöchentlich 25 mg gegeben werden (104,3 Behandlungen).</p> <p>c: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen.</p> <p>d: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.</p> <p>e: Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder Patienten, die auf TNF-Inhibitoren unzureichend ansprechen, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 300 mg monatlich, bei anderen Patienten 150 mg monatlich. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg monatlich erhöht werden.</p> <p>f: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden.</p> <p>bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i.v.: intravenös; MTX: Methotrexat; p.o.: peroral; PsA: Psoriasis-Arthritis; s.c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p>Quelle: (1)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Bei der PsA handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier nur die Kosten für eine Erhaltungstherapie dargestellt, initiale Induktionsschemata bleiben für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zudem zeitlich nicht begrenzt, sodass für keines der Arzneimittel eine maximale Anwendungsdauer

angegeben wird. Dieses Vorgehen wurde in vorangegangenen Verfahren in der Indikation PsA bereits vom G-BA akzeptiert (2).

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Risankizumab***

Risankizumab wird angewendet zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg alle zwölf Wochen als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 4,3 Behandlungen pro Jahr ausgegangen. Risankizumab kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden (3).

#### ***Methotrexat (als Kombinationspartner)***

MTX ist indiziert für die Behandlung schwerer Formen der Psoriasis vulgaris und der PsA, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. Die empfohlene Erhaltungsdosis liegt patientenindividuell zwischen 7,5 mg und 25 mg einmal wöchentlich. Entsprechend wird von 52,1 Behandlungen pro Jahr ausgegangen (4-6).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Adalimumab***

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 26,1 Behandlungen pro Jahr ausgegangen (7).

#### ***Certolizumab pegol***

Certolizumab pegol ist in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDs ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Certolizumab pegol als Monotherapie verabreicht werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 200 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Nach Bestätigung des klinischen Ansprechens kann eine alternative Erhaltungsdosis von 400 mg alle vier Wochen erwogen werden. Entsprechend wird von 26,1 Behandlungen pro Jahr á 200 mg (bzw. 13 Behandlungen pro Jahr á 400 mg) ausgegangen (8).

#### ***Etanercept***

Etanercept ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 50 mg oder zweimal wöchentlich 25 mg als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 52,1 Behandlungen pro Jahr á 50 mg (bzw. 104,3 Behandlungen pro Jahr á 25 mg) ausgegangen (9).

***Golimumab***

Golimumab ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit DMARDs unzureichend gewesen ist. Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg pro Monat als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 12 Behandlungen pro Jahr ausgegangen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100 mg-Dosis im Vergleich zur 50 mg-Dosis zu berücksichtigen ist (10, 11).

***Infliximab***

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend gewesen ist. Infliximab sollte in Kombination mit MTX verabreicht werden oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX zeigen oder bei denen MTX kontraindiziert ist. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 5 mg/kg alle acht Wochen als intravenöse Infusion. Entsprechend wird von 6,5 Behandlungen pro Jahr ausgegangen (12).

***Ixekizumab***

Ixekizumab, allein oder in Kombination mit MTX, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf ein oder mehrere DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die empfohlene Dosis beträgt 80 mg alle vier Wochen als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 13 Behandlungen pro Jahr ausgegangen (13).

***Secukinumab***

Secukinumab, allein oder in Kombination mit MTX, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit DMARDs unzureichend gewesen ist. Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder Patienten, die auf TNF-Inhibitoren unzureichend ansprechen, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 300 mg monatlich als subkutane Injektion. Bei anderen Patienten beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 150 mg monatlich. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg monatlich erhöht werden. Entsprechend wird von 12 Behandlungen pro Jahr ausgegangen (14).

***Ustekinumab***

Ustekinumab ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische DMARD-Therapie unzureichend gewesen ist. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 45 mg alle zwölf Wochen als subkutane Injektion. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden. Entsprechend wird von 4,3 Behandlungen pro Jahr ausgegangen (15).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: 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)
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle zwölf Wochen 150 mg s.c.	4,3
<b>Kombinationstherapie mit MTX</b>			
Methotrexat	Zielpopulation (Population A/B)	<u>kontinuierlich:</u> 1 x wöchentlich 7,5 – 25 mg p.o. oder s.c.	52,1
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Adalimumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle zwei Wochen 40 mg s.c.	26,1
Certolizumab pegol	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle zwei Wochen 200 mg s.c. <sup>a</sup>	26,1
Etanercept	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x wöchentlich 50 mg s.c. <sup>b</sup>	52,1
Golimumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x monatlich 50 mg s.c. 100 mg s.c. <sup>c</sup>	12
Infliximab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle acht Wochen 5 mg/kg i.v. <sup>d</sup>	6,5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ixekizumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle vier Wochen 80 mg s.c.	13
Secukinumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x monatlich 300 mg s.c. <sup>e</sup>	12
Ustekinumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle zwölf Wochen 45 mg s.c. 90 mg s.c. <sup>f</sup>	4,3
Kombinationstherapie mit MTX			
Methotrexat	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x wöchentlich 7,5 – 25 mg p.o. oder s.c.	52,1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).</p> <p>a: Nach Bestätigung des klinischen Ansprechens kann eine alternative Erhaltungsdosis von 400 mg alle vier Wochen erwogen werden (13 Behandlungstage).</p> <p>b: Alternativ können zweimal wöchentlich 25 mg gegeben werden (104,3 Behandlungstage).</p> <p>c: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen.</p> <p>d: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie.</p> <p>e: Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder Patienten, die auf TNF-Inhibitoren unzureichend ansprechen, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 300 mg monatlich, bei anderen Patienten 150 mg monatlich. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg monatlich erhöht werden.</p> <p>f: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden.</p> <p>bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i.v.: intravenös; MTX: Methotrexat; p.o.: peroral; PsA: Psoriasis-Arthritis; s.c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p>Quelle: (1)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	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)
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	4,3	150 mg s.c.	645 mg
Kombinationstherapie mit MTX				
Methotrexat	Zielpopulation (Population A/B)	52,1	7,5 – 25 mg p.o. oder s.c.	390,8 – 1.302,50 mg
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Adalimumab	Population A/B	26,1	40 mg s.c.	1.044 mg
Certolizumab pegol	Population A/B	26,1	200 mg s.c. <sup>a</sup>	5.220 mg
Etanercept	Population A/B	52,1	50 mg s.c. <sup>b</sup>	2.605 mg
Golimumab	Population A/B	12	50 mg s.c. 100 mg s.c. <sup>c</sup>	600 mg 1.200 mg
Infliximab	Population A/B	6,5	500 mg i.v. <sup>d,e</sup>	3.250 mg
Ixekizumab	Population A/B	13	80 mg s.c.	1.040 mg
Secukinumab	Population A/B	12	300 mg s.c. <sup>f</sup>	3.600 mg
Ustekinumab	Population A/B	4,3	45 mg s.c. 90 mg s.c. <sup>g</sup>	193,5 mg 387 mg



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage 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)
Kombinationstherapie mit MTX				
Methotrexat	Population A/B	52,1	7,5 – 25 mg p.o. oder s.c.	390,8 – 1.302,50 mg
<p>Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).</p> <p>a: Nach Bestätigung des klinischen Ansprechens kann eine alternative Erhaltungsdosis von 400 mg alle vier Wochen erwogen werden (13 Behandlungstage).</p> <p>b: Alternativ können zweimal wöchentlich 25 mg gegeben werden (104,3 Behandlungstage).</p> <p>c: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen.</p> <p>d: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.</p> <p>e: Für die Berechnung des Verbrauchs wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 85 kg zu Grunde gelegt. Rechnerisch ergeben sich damit 425 mg, die aufgrund der Verwendung von Infusionsbeuteln à 100 mg auf 500 mg gerundet werden.</p> <p>f: Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder Patienten, die auf TNF-Inhibitoren unzureichend ansprechen, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 300 mg monatlich, bei anderen Patienten 150 mg monatlich. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg monatlich erhöht werden.</p> <p>g: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden.</p> <p>bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i.v.: intravenös; MTX: Methotrexat; p.o.: peroral; PsA: Psoriasis-Arthritis; s.c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p>Quelle: (1)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 Berechnung des Jahresverbrauchs aller in Tabelle 3-10 aufgeführten Arzneimittel erfolgte unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformation. Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe multipliziert. Da der Verbrauch bei manchen Arzneimitteln mit einer Spanne angegeben ist, ergibt sich somit auch in manchen Fällen eine Spanne für den Jahresdurchschnittsverbrauch.

Zur Berechnung der vom Körpergewicht abhängigen Arzneimittelkosten für Infliximab wird nicht der Mikrozensus herangezogen. Da das durchschnittliche Körpergewicht der PsA-Patienten deutlich über dem durchschnittlichen Körpergewicht laut Mikrozensus liegt, kann es dadurch zu einer Unterschätzung der Kosten kommen. Die neueste Auswertung des deutschen RABBIT-SpA-Registers zeigt, dass PsA-Patienten tendenziell übergewichtig sind (16). Die 355 PsA-Patienten, die zwischen Oktober 2017 und Mitte Dezember 2018 in das RABBIT-PsA-Register eingeschlossen wurden, hatten im Durchschnitt einen BMI zwischen 28,4 und 29,0, während der durchschnittliche BMI in der deutschen Bevölkerung im Jahr 2017 bei 26,0 lag (16, 17). Diese Angaben werden auch durch internationale Daten gestützt. Eine kanadische Analyse basierend auf Daten von 644 PsA-Patienten weist im Durchschnitt einen BMI von 29,6 auf (18). Auch eine britische Analyse mit 905 PsA-Patienten berichtet einen erhöhten BMI zwischen 28,6 (Männer) und 28,9 (Frauen) (19). In einer amerikanischen Auswertung mit 158 PsA-Patienten liegt der BMI mit 30,5 ebenfalls in einem ähnlichen Rahmen (20).

Zur Berechnung des durchschnittlichen Körpergewichts bei PsA-Patienten wird dementsprechend ein BMI zwischen 28,4 und 29,0 aus dem deutschen RABBIT-SpA-Register herangezogen (16). Bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m hat ein PsA-Patient mit einem BMI von 28,4 ein Körpergewicht von 84 kg. Bei einem BMI von 29,0 liegt das Körpergewicht bei 86 kg. Daraus ergibt sich ein Mittelwert von 85 kg für PsA-Patienten. Dieser Wert liegt deutlich über dem Durchschnittsgewicht in der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg (17). Daher werden die vom Körpergewicht abhängigen Arzneimittelkosten mit dem durchschnittlichen Gewicht eines PsA-Patienten von 85 kg berechnet (Abschnitt 3.2.3, Gewichtsspezifische Unterschiede). Somit werden die realen Kosten, die der GKV entstehen, abgebildet.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: 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
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Risankizumab	4.956,25 €(150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 Stk, PZN 16902087 oder 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, 1 Stk, PZN 16902070)	4.954,48 € [1,77 <sup>a</sup> ]
<b>Kombinationstherapie mit MTX</b>		
Methotrexat	33,47 <sup>b</sup> €(7,5 mg Filmtabletten, 30 Stk, N3, PZN 7211102)	31,70 € [1,77 <sup>a</sup> ]
	41,35 <sup>b</sup> €(10 mg Filmtabletten, 30 Stk, N3, PZN 7211125)	39,58 € [1,77 <sup>a</sup> ]
	57,51 <sup>b</sup> €(15 mg Filmtabletten, 30 Stk, N3, PZN 4946659)	55,74 € [1,77 <sup>a</sup> ]
	153,71 <sup>b</sup> €(7,5 mg Injektionslösung im Fertigpen, 12 Stk, N3, PZN 9668076)	151,94 € [1,77 <sup>a</sup> ]
	308,58 <sup>b</sup> €(25 mg Injektionslösung im Fertigpen, 12 Stk, N3, PZN 9668461)	306,81 € [1,77 <sup>a</sup> ]

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
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Adalimumab	2.858,93 <sup>b</sup> €(40 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen, 6 Stk, N3, PZN 11515279)	2.857,16 € [1,77 <sup>a</sup> ]
Certolizumab pegol	2.858,93 <sup>b</sup> €(200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, 6 Stk, N2, PZN 12450731)	2.857,16 € [1,77 <sup>a</sup> ]
Etanercept	2.858,93 <sup>b</sup> €(50 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, 12 Stk, N3, PZN 9008256)	2.857,16 € [1,77 <sup>a</sup> ]
Golimumab	2.605,68 <sup>b</sup> €(50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 3 Stk, N2, PZN 3297733)	2.603,91 € [1,77 <sup>a</sup> ]
	4.810,17 <sup>b</sup> €(100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 3 Stk, N2, PZN 1786586)	4.808,40 € [1,77 <sup>a</sup> ]
Infliximab	3.490,29 <sup>b</sup> €(100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stk, N2, PZN 72181) <sup>c</sup>	3.488,52 € [1,77 <sup>a</sup> ]
Ixezumab	3.989,05 €(80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, 3 Stk, N3, PZN 12143414)	3.987,28 € [1,77 <sup>a</sup> ]
Secukinumab	4.653,76 €(300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, 3 Stk, PZN 16507209)	4.651,99 € [1,77 <sup>a</sup> ]
Ustekinumab	5.284,43 €(45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 Stk, N1, PZN 6435986)	4.984,14 € [1,77 <sup>a</sup> , 298,52 <sup>d</sup> ]
	5.284,43 €(90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 Stk, N1, PZN 6435992)	4.984,14 € [1,77 <sup>a</sup> , 298,52 <sup>d</sup> ]
<b>Kombinationstherapie mit MTX</b>		
Methotrexat	33,47 <sup>b</sup> €(7,5 mg Filmtabletten, 30 Stk, N3, PZN 7211102)	31,70 € [1,77 <sup>a</sup> ]
	41,35 <sup>b</sup> €(10 mg Filmtabletten, 30 Stk, N3, PZN 7211125)	39,58 € [1,77 <sup>a</sup> ]
	57,51 <sup>b</sup> €(15 mg Filmtabletten, 30 Stk, N3, PZN 4946659)	55,74 € [1,77 <sup>a</sup> ]
	153,71 <sup>b</sup> €(7,5 mg Injektionslösung im Fertigpen, 12 Stk, N3, PZN 9668076)	151,94 € [1,77 <sup>a</sup> ]
	308,58 <sup>b</sup> €(25 mg Injektionslösung im Fertigpen, 12 Stk, N3, PZN 9668461)	306,81 € [1,77 <sup>a</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V  b: Festbetrag  c: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.  d: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; PZN: Pharmazentralnummer;  SGB: Sozialgesetzbuch  Quelle: (1)</p>		

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

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Abschläge des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurden der Lauer-Taxe online ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de)) mit Stand vom 15. September 2021 entnommen.

Die angegebenen Kosten wurden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 1,77 EUR, Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V, Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V und Herstellerabschlag von bis zu 10 % nach § 130a Abs. 3b SGB V) berechnet.

Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (21) und der VerFO des G-BA (22) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt.

In Tabelle 3-11 sind jeweils nur das vorab bestimmte wirtschaftlichste Produkt und die zutreffende Packungsgröße dargestellt. Die Auswahl erfolgte basierend auf den wirtschaftlichsten GKV-Kosten je Einheit und kann dem von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG erstellten Dokument zur Herleitung der Kosten entnommen werden (1).

### 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 3-12 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 3-12: 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
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1
zusätzlich notwendige GOP bei MTX-Kombinationstherapie	Zielpopulation (Population A/B)	GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapiebeginn	1

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

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
mit IL-23-Inhibitoren		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>TNF-Inhibitoren</b>				
Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab	Population A/B	GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1
Infliximab	Population A/B	GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1
		Hilfstaxe: Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Gabe alle acht Wochen	6,5
		GOP 01510 ambulante Praxisbetreuung/Infusion	1 x pro Gabe alle acht Wochen	6,5
<b>IL-17-Inhibitoren</b>				
Ixekizumab, Secukinumab	Population A/B	-	-	-
zusätzlich notwendige GOP bei MTX-Kombinationstherapie mit IL-17-Inhibitoren	Population A/B	GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1
<b>IL-12/23-Inhibitoren</b>				
Ustekinumab	Population A/B	GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
zusätzlich notwendige GOP bei MTX-Kombinationstherapie mit IL-12/23-Inhibitoren	Population A/B	GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1
<p>Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).</p> <p>bDMARD: biologisches DMARD; DMARD; krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;  DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition;  HBc: hepatitis-B-core; HBs: hepatitis-B-surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; IL: Interleukin;  MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel entnommen.

### Risankizumab

Vor Beginn der Behandlung mit Risankizumab sind die Patienten auf eine Tuberkuloseinfektion zu untersuchen. Zum Nachweis einer aktiven bzw. latenten Tuberkuloseinfektion erfolgt eine quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens early secreted antigenic target of 6 kDa (ESAT-6) und culture filtrate protein 10 (CFP-10)) spezifisch für *Mycobacterium tuberculosis*-complex (außer Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) (Gebührenordnungsposition (GOP) 32670). Außerdem soll eine Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) durchgeführt werden (3).

Bei einer Kombinationstherapie von Risankizumab mit MTX muss vor der Therapie eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617) sowie eine

quantitative Bestimmung von Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure (HBV-DNA) (GOP 32823) erfolgen (4-6).

### **Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab**

Vor einer Therapie mit Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab muss eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617) sowie eine quantitative Bestimmung von HBV-DNA (GOP 32823) erfolgen. Außerdem muss eine aktive bzw. latente Tuberkulose ausgeschlossen werden (GOP 32670, GOP 34241) (7-12).

Für die Infusion von Infliximab ist zusätzlich die Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern anzurechnen. Zudem sind alle Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde, nach der Infusion mindestens 1 bis 2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten; hierfür fallen pro Behandlung Kosten für die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge (GOP 01510) an (12).

### **Ixekizumab, Secukinumab**

Im Rahmen der Behandlung mit Ixekizumab und Secukinumab fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (13, 14).

Bei einer Kombinationstherapie von Ixekizumab und Secukinumab mit MTX muss vor der Therapie eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617) sowie eine quantitative Bestimmung von HBV-DNA (GOP 32823) erfolgen (4-6).

### **Ustekinumab**

Vor einer Behandlung mit Ustekinumab muss eine aktive bzw. latente Tuberkulose ausgeschlossen werden (GOP 32670, GOP 34241) (15).

Bei einer Kombinationstherapie von Ustekinumab mit MTX muss vor der Therapie eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617) sowie eine quantitative Bestimmung von HBV-DNA (GOP 32823) erfolgen (4-6).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
HBV-DNA (GOP 32823)	89,50 €
quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex vivo-Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, 2 Ebenen (GOP 34241)	16,24 €
Hilfntaxe: Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
ambulante Praxisbetreuung/Infusion (GOP 01510)	49,28 €
BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: culture filtrate protein 10; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ESAT-6: early secreted antigenic target of 6 kDa; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: hepatitis-B-core; HBs: hepatitis-B-surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; Quelle: (1)	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Die Kosten der jeweiligen Positionen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) Online ([www.kbv.de/html/online-ebm.php](http://www.kbv.de/html/online-ebm.php)) in der Fassung vom 01. Juli 2021 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) entnommen.

Für die Berechnung der Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wurde die Anlage 3 (Stand 01. Juni 2021) des Vertrags über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelverordnung) herangezogen (23).

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: 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
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00) 58,00
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	(1 x 16,24) 16,24
<b>Summe Risankizumab (Monotherapie)</b>	<b>74,24 €</b>		
zusätzlich notwendige GOP bei MTX-Kombinationstherapie mit IL-23-Inhibitoren	Zielpopulation (Population A/B)	GOP 32781 HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
<b>Summe Risankizumab (Kombinationstherapie)</b>	<b>180,64 €</b>		
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>TNF-Inhibitoren</b>			
Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab	Population A/B	GOP 32781 HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
		GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00) 58,00
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	(1 x 16,24) 16,24

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
<b>Summe Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab</b>			<b>180,64 €</b>
Infliximab	Population A/B	GOP 32781 HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
		GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00) 58,00
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	(1 x 16,24) 16,24
		Hilfstage: Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	(6,5 x 71,00) 461,50
		GOP 01510 ambulante Praxisbetreuung/ Infusion	(6,5 x 49,28) 320,32
<b>Summe Infliximab</b>			<b>962,46 €</b>
<b>IL-17-Inhibitoren</b>			
Ixekizumab, Secukinumab	Population A/B	-	-
<b>Summe Ixekizumab, Secukinumab (Monotherapie)</b>			<b>0 €</b>
zusätzlich notwendige GOP bei MTX-Kombinationstherapie mit IL-17-Inhibitoren	Population A/B	GOP 32781 HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
<b>Summe Ixekizumab, Secukinumab (Kombinationstherapie)</b>			<b>106,40 €</b>

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
<b>IL-12/23-Inhibitoren</b>			
Ustekinumab	Population A/B	GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00) 58,00
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	(1 x 16,24) 16,24
<b>Summe Ustekinumab (Monotherapie)</b>			<b>74,24 €</b>
zusätzlich notwendige GOP bei MTX-Kombinationstherapie mit IL-12/23-Inhibitoren	Population A/B	GOP 32781 HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
<b>Summe Ustekinumab (Kombinationstherapie)</b>			<b>180,64 €</b>
<p>Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).</p> <p>bDMARD: biologisches DMARD; DMARD; krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;  DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition;  HBc: hepatitis-B-core; HBs: hepatitis-B-surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; IL: Interleukin;  MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Risankizumab (Monotherapie)	Zielpopulation (Population A/B)	21.304,26 €	74,24 €	-	21.378,50 €
Risankizumab (Kombinationstherapie) <sup>a</sup>	Zielpopulation (Population A/B)	21.359,31 – 22.636,33 €	180,64 €	-	21.539,95 – 22.816,97 €
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Adalimumab (Monotherapie)	Population A/B	12.428,65 €	180,64 €	-	12.609,29 €
Adalimumab (Kombinationstherapie) <sup>a</sup>	Population A/B	12.483,70 - 13.760,72 €	180,64 €	-	12.664,34 – 13.941,36 €
Certolizumab pegol (Monotherapie)	Population A/B	12.428,65 €	180,64 €	-	12.609,29 €
Certolizumab pegol (Kombinationstherapie) <sup>a</sup>	Population A/B	12.483,70 - 13.760,72 €	180,64 €	-	12.664,34 – 13.941,36 €
Etanercept (Monotherapie)	Population A/B	12.404,84 €	180,64 €	-	12.585,48 €
Etanercept (Kombinationstherapie) <sup>a</sup>	Population A/B	12.459,89 - 13.736,91 €	180,64 €	-	12.640,53 – 13.917,55 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Golimumab (Monotherapie)	Population A/B	10.415,64 € 19.233,60 €	180,64 €	-	10.596,28 € 19.414,24 €
Golimumab (Kombinationstherapie) <sup>a</sup>	Population A/B	10.470,69 – 11.747,71 € 19.288,65 – 20.565,67 €	180,64 €	-	10.651,33 – 11.928,35 € 19.469,29 – 20.746,31 €
Infliximab <sup>d</sup> (Monotherapie)	Population A/B	22.675,38 €	180,64 €	781,82 €	23.637,84 €
Infliximab <sup>d</sup> (Kombinationstherapie) <sup>a</sup>	Population A/B	22.730,43 – 24.007,45 €	180,64 €	781,82 €	23.692,89 – 24.969,91 €
Ixekizumab (Monotherapie)	Population A/B	17.278,21 €	-	-	17.278,21 €
Ixekizumab (Kombinationstherapie) <sup>a</sup>	Population A/B	17.333,26 – 18.610,28 €	106,40 €	-	17.439,66 – 18.716,68 €
Secukinumab (Monotherapie)	Population A/B	18.607,96 €	-	-	18.607,96 €
Secukinumab (Kombinationstherapie) <sup>a</sup>	Population A/B	18.663,01 – 19.940,03 €	106,40 €	-	18.769,41 – 20.046,43 €
Ustekinumab (Monotherapie)	Population A/B	21.431,80 €	74,24 €	-	21.506,04 €
Ustekinumab (Kombinationstherapie) <sup>a</sup>	Population A/B	21.486,85 – 22.763,87 €	180,64 €	-	21.667,49 – 22.944,51 €

Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).

Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).

a: in Kombination mit MTX p.o. (Untergrenze) oder in Kombination mit MTX s.c. (Obergrenze)

b: bei Gabe von 50 mg Golimumab monatlich

c: bei Gabe von 100 mg Golimumab monatlich

d: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie.

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD; krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; p.o.: peroral; PsA: Psoriasis-Arthritis; s.c.: subkutan

Quelle: (1)



### 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.*

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Risankizumab sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV derzeit nicht erfolgen.

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

Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass die gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV von Risankizumab geringer ausfallen werden.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Informationen zum Behandlungsmodus und Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels sowie der ZVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2). Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und den Rabatten nach § 130a SGB V. Die Kosten der ZVT basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand 15. September 2021) zu Preisen, Rabatten, verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen (Abschnitt 3.3.3). Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen, die anfallenden Kosten für die GKV stammen aus dem EBM der KBV (Fassung vom 01. Juli 2021) und der Anlage 3 (Stand 01. Juni 2021) des Vertrags über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Abschnitt 3.3.4). Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr beruhen auf tatsächlich zu verabreichenden Dosen inklusive eventuell anfallendem Verwurf oder Rundung der Dosis (Abschnitt 3.3.5). Zusätzlich wurden Informationen aus einem früheren Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung in der Indikation PsA herangezogen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Kosten einer Risankizumab-Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapien. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3681/2019-02-21\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib\\_D-373\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3681/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_BAnz.pdf). [Zugriff am: 27.09.2021]
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Skyrizi<sup>®</sup> 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: November 2021.
4. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL<sup>®</sup> Tabletten (Methotrexat). Stand: Juli 2020.
5. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation metex<sup>®</sup> PEN Injektionslösung im Fertigpen (Methotrexat). Stand: Juli 2020.
6. PFIZER PHARMA PFE GmbH. Fachinformation Lantarel<sup>®</sup> 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten (Methotrexat). Stand: Mai. 2021.
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira<sup>®</sup> 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Adalimumab). Stand: Juni 2021.
8. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia<sup>®</sup> 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Certolizumab Pegol). Stand: März. 2021.
9. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel<sup>®</sup> 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Etanercept). Stand: Mai 2021.
10. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi<sup>®</sup> 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober 2020.
11. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi<sup>®</sup> 100 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober 2020.
12. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Remicade<sup>®</sup> 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab). Stand: Juli 2021.
13. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Taltz<sup>®</sup> 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze /80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Ixekizumab). Stand: August 2021.
14. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx<sup>®</sup> 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Secukinumab). Stand: Juli 2021.
15. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA<sup>®</sup> 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Ustekinumab). Stand: März 2021.
16. Regierer AC, Weiß A, Baraliakos X, Zink A, Listing J, Strangfeld A. [RABBIT-SpA: a new disease register for axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis]. Zeitschrift für Rheumatologie. 2020;79(2):135-42. RABBIT-SpA: ein neues Krankheitsregister für axiale Spondyloarthritis und Psoriasisarthritis.
17. DESTATIS-Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2017. Stand: Mai 2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

- Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html. [Zugriff am: 20.09.2021]
18. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(3):552-6.
  19. Ferguson LD, Brown R, Celis-Morales C, Welsh P, Lyall DM, Pell JP, et al. Association of central adiposity with psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a cross-sectional study of the UK Biobank. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019;58(12):2137-42.
  20. Ernste FC, Sánchez-Menéndez M, Wilton KM, Crowson CS, Matteson EL, Maradit Kremers H. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis care & research*. 2015;67(7):1015-21.
  21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05. November 2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf?rev=180500>. [Zugriff am: 27.09.2021]
  22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO\\_2021-07-15\\_iK-2021-08-28.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf). [Zugriff am: 27.09.2021]
  23. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. Juni. 2021. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtversion\\_Anlage\\_3\\_Stand\\_01.06.2021.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtversion_Anlage_3_Stand_01.06.2021.pdf). [Zugriff am: 27.09.2021]

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von Risankizumab (Skyrizi) entnommen (1).

#### **Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

Skyrizi ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines Arztes mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die Skyrizi indiziert ist, vorgesehen.

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg, verabreicht als subkutane Injektion in Woche 0, Woche 4 und danach alle 12 Wochen (entweder in Form von zwei Injektionen mit der 75-mg-Fertigspritze oder als eine Injektion mit dem 150-mg-Fertigpen oder der 150-mg-Fertigspritze).

Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei einigen Patienten mit Plaque-Psoriasis mit anfänglich partiellem Ansprechen kann es im Verlauf der Weiterbehandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

#### ***Versäumte Anwendung***

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte diese so schnell wie möglich verabreicht werden. Danach sollte die Behandlung zu den regulär vorgesehenen Zeitpunkten fortgeführt werden.

#### ***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 vor.

##### *Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion*

Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Skyrizi durchgeführt. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Einschränkungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper haben, sodass keine Dosisanpassungen als notwendig erachtet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Skyrizi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bei Kindern unter 6 Jahren im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis und bei Kindern unter 5 Jahren im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis wird die Anwendung von Skyrizi nicht empfohlen.

### *Übergewichtige Patienten*

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

### **Art der Anwendung**

Skyrizi wird als subkutane Injektion verabreicht. Die Injektion sollte in den Oberschenkel oder Bauch verabreicht werden. Patienten sollten nicht in Stellen injizieren, an denen die Haut schmerzempfindlich, verletzt, gerötet, verhärtet oder von Psoriasis betroffen ist oder an denen sich ein Bluterguss befindet.

Nach entsprechender Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können Patienten Skyrizi selbst injizieren. Die Patienten sind anzuweisen vor der Anwendung den Abschnitt „Wie Skyrizi gespritzt wird“ im letzten Teil der Packungsbeilage zu lesen.

Die Injektion von Skyrizi am äußeren Oberarm darf nur von Angehörigen von Gesundheitsberufen oder einer pflegenden Person vorgenommen werden.

### *Skyrizi 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze*

Es müssen zwei Fertigspritzen injiziert werden, um die volle 150-mg-Dosis zu erhalten. Die beiden Injektionen sollten an anatomisch unterschiedlichen Stellen verabreicht werden.

### **Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

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 (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)**

#### ***Rückverfolgbarkeit***

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

#### ***Infektionen***

Risankizumab kann das Infektionsrisiko erhöhen.

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion, einer rezidivierenden Infektion in der Anamnese oder mit bekannten Risikofaktoren für eine Infektion sollte Risankizumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion sollte die Behandlung mit Risankizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird.

Mit Risankizumab behandelte Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch bedeutsamen chronischen oder akuten Infektion auftreten. Wenn ein Patient eine solche Infektion entwickelt oder auf eine Standardtherapie für die Infektion nicht anspricht, ist der Patient engmaschig zu überwachen und Risankizumab sollte bis zum Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

### ***Tuberkulose***

Vor Beginn der Behandlung mit Risankizumab sind die Patienten auf eine Tuberkulose(TB)-Infektion zu untersuchen. Patienten, die Risankizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Anamnese, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Behandlungsbeginn mit Risankizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

### ***Impfungen***

Vor Einleitung der Therapie mit Risankizumab sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfpfehlungen die Durchführung aller vorgesehenen Impfungen erwogen werden. Wenn der Patient mit einem viralen oder bakteriellen Lebendimpfstoff geimpft wurde, wird empfohlen, mindestens 4 Wochen mit dem Beginn der Behandlung mit Risankizumab zu warten. Patienten, die mit Risankizumab behandelt werden, sollten während der Behandlung und für mindestens 21 Wochen nach der Behandlung keine Lebendimpfstoffe erhalten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### ***Überempfindlichkeit***

Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Risankizumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

### ***Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung***

#### ***Skyrizi 150 mg Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigpen oder Fertigspritze. Das heißt, es ist praktisch natriumfrei.

#### ***Skyrizi 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze***

Dieses Arzneimittel enthält 68,0 mg Sorbitol pro 150-mg-Dosis.

Der additive Effekt bei der Gabe von Produkten, die Sorbitol (oder Fruktose) enthalten, sowie die gleichzeitige Aufnahme von Sorbitol (oder Fruktose) über die Nahrung muss berücksichtigt werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 150-mg-Dosis. Das heißt, es ist praktisch natriumfrei.

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

Es ist nicht zu erwarten, dass Risankizumab durch Leberenzyme verstoffwechselt oder über die Niere ausgeschieden wird. Wechselwirkungen zwischen Risankizumab und Inhibitoren, Induktoren oder Substraten von Enzymen, die Arzneimittel verstoffwechseln, sind nicht zu erwarten und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### ***Begleitende Immunsuppressiva- oder Phototherapie***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, wurden nicht untersucht.

#### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**

##### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 21 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

##### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Risankizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen hinsichtlich der Reproduktionstoxizität hin. Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Risankizumab während der Schwangerschaft vermieden werden.

##### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Risankizumab in die Muttermilch übergeht. Da humane Immunglobuline bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen (kurz danach nur noch in geringer Konzentration), kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob die Behandlung mit Risankizumab unterbrochen bzw. abgesetzt wird. Dabei sind sowohl die Vorteile des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Risankizumab für die Mutter zu berücksichtigen.

##### ***Fertilität***

Die Wirkung von Risankizumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.



**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

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

**Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

*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.

**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 Informationen wurden Anhang II B (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation von Risankizumab (Skyrizi) entnommen (2).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Produktinformation).

*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.

**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 Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wurden dem Anhang II D der Produktinformation zu Risankizumab (Skyrizi) entnommen (2).

### **Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels**

#### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (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.

#### **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.*

Identifizierte und potenzielle Risiken bei der Anwendung von Risankizumab und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem aktuellen Risk-Management-Plan (RMP) (3) entnommen und sind in Tabelle 3-16 aufgeführt.

Tabelle 3-16: Identifizierte und potenzielle Risiken sowie fehlende Informationen bei der Anwendung von Risankizumab und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Keine	
Wichtige potenzielle Risiken	
MACE	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es sind keine speziellen Maßnahmen bei Patienten, die Risankizumab erhalten, erforderlich; der derzeitige Therapiestandard ist angemessen.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Schwerwiegende Infektionen	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.3 der Produktkennzeichnung (SmPC) weist auf Kontraindikationen für klinisch relevante aktive Infektionen wie aktive Tuberkulose (TB) hin.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der SmPC enthält eine Formulierung, die besagt, dass Risankizumab das Risiko für Infektionen erhöhen könnte, dass Verschreiber die Risiken und den Nutzen bei Patienten mit einer chronischen Infektion, wiederkehrenden Infektion in der Vorgeschichte oder bekannten Risikofaktoren für eine Infektion berücksichtigen sollten, sowie eine Formulierung bezüglich TB.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der SmPC enthält Formulierungen, die Folgendes besagen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine Behandlung mit Risankizumab sollte bei Patienten mit jeglichen klinisch relevanten aktiven Infektionen nicht begonnen werden, so lange die Infektion nicht abgeklungen ist oder adäquat behandelt wird.</li> <li>○ Anweisungen für Patienten, bei Anzeichen oder Symptomen, die auf eine klinisch relevante chronische oder akute Infektion hinweisen, medizinischen Rat einzuholen.</li> <li>○ Patienten, die eine Infektion entwickeln oder auf eine Standardtherapie zur Behandlung der Infektion nicht ansprechen, sollten genau überwacht werden.</li> <li>○ Die Behandlung mit Risankizumab ist für die Dauer der Infektion zu unterbrechen.</li> <li>○ Patienten sind vor Therapiebeginn auf TB zu untersuchen.</li> <li>○ Patienten sind während der Behandlung auf TB zu überwachen.</li> <li>○ Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB, die nicht adäquat behandelt wurden, ist eine TB-Prophylaxe in Erwägung zu ziehen.</li> </ul> </li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Maligne Erkrankungen	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es sind keine speziellen Maßnahmen bei Patienten, die Risankizumab erhalten, erforderlich; der derzeitige Therapiestandard ist angemessen.</li> </ul> <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.3 der SmPC verweist auf Gegenanzeigen bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile.</li> <li>• Nach Abschnitt 4.4 der SmPC soll bei Auftreten einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion die Behandlung mit Risankizumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.</li> </ul> <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der SmPC besagt, dass die Gabe von Risankizumab sofort ausgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden sollte, falls eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt.</li> </ul> <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Informationen	
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.6 der SmPC besagt, dass die Datenlage zur Anwendung von Risankizumab bei schwangeren Frauen begrenzt ist.</li> <li>• Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, die Anwendung von Risankizumab während der Schwangerschaft zu vermeiden.</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für die Dauer von mindestens 21 Wochen im Anschluss an die Behandlung eine wirksame Methode der Schwangerschaftsverhütung anwenden.</li> <li>• Es ist nicht bekannt, ob Risankizumab in die Muttermilch übergeht und es sollte eine Entscheidung getroffen werden, ob die Behandlung mit Risankizumab ausgesetzt oder auf eine Behandlung verzichtet werden sollte.</li> <li>• Die Auswirkungen von Risankizumab auf die menschliche Fruchtbarkeit wurden nicht untersucht. Tierversuche weisen nicht darauf hin, dass direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fruchtbarkeit bestehen.</li> <li>• Abschnitt 5.3 der SmPC besagt, dass Tierversuche nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder Entwicklungstoxizität hinweisen.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Produktkennzeichnung wird entsprechend den lokalen regulatorischen Anforderungen bestimmt.</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Anwendung bei Patienten mit chronischer HBV- oder chronischer HCV-Infektion	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es sind keine speziellen Maßnahmen bei Patienten, die Risankizumab erhalten, erforderlich; der derzeitige Therapiestandard ist angemessen.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Anwendung bei Patienten mit dokumentierter aktiver oder vermuteter Tumorerkrankung oder Tumorerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening, ausgenommen angemessen behandelte Basalzell- und Plattenepithelkarzinome der Haut sowie Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es sind keine speziellen Maßnahmen bei Patienten, die Risankizumab erhalten, erforderlich; der derzeitige Therapiestandard ist angemessen.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Langzeitsicherheit	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; MACE: major adverse cardiac events; SmPC: summary of product characteristics; TB: Tuberkulose	

*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.

### 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 3.4.13.4.1 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.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation (1), der Produktinformation (2) und dem aktuellen RMP (3) von Risankizumab entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: November 2021.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produktinformation Skyrizi® (Risankizumab). Stand: November 2021.
3. AbbVie Inc. Core Risk Management Plan for Skyrizi™ (Risankizumab) Version 3.0 - Data Lock Point 14 Dec 2020 - Date of final sign off: 22 March 2021. 2021.

### 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 3-17 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 3-17 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 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Tuberkulose-Screening: GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	Vor Beginn der Behandlung mit Risankizumab sind die Patienten auf eine Tuberkulose (TB)-Infektion zu untersuchen. Patienten, die Risankizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Anamnese, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Behandlungsbeginn mit Risankizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden (S. 1, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja
GOP: Gebührenordnungsposition; TB: Tuberkulose			



*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

November 2021 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, 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 3-17 bei.*

Nicht zutreffend.

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

2021/Q3

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: November 2021.