

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab (Cosentyx®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 F

Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten ab sechs Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen

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

Stand: 06.07.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	73
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	78
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	79
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	79
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	80
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Merkmale der EAA (2).....	14
Tabelle 3-2: Bewertung der Krankheitsaktivität der EAA anhand des cJADAS-10 (1, 25)....	18
Tabelle 3-3: Zugelassene Systemtherapien für die Behandlung der aktiven EAA im Kindes- und Jugendalter.....	20
Tabelle 3-4: Prävalenz der JIA im Jahr 2018 in Deutschland (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse; Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre).....	25
Tabelle 3-5: Prävalenz der JIA in Deutschland (Ergebnisse aus der vorhandenen Literatur) .	26
Tabelle 3-6: Prävalenz der JIA im Jahr 2018 in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse).....	28
Tabelle 3-7: Inzidenz der JIA im Jahr 2018 in Deutschland (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse; Alter 6 bis < 18 Jahre).....	29
Tabelle 3-8: Inzidenz der JIA im Jahr 2018 in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse).....	30
Tabelle 3-9: Prävalenz und Inzidenz der JIA in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2018....	31
Tabelle 3-10: Fünf-Jahres-Prognose für die Prävalenz und Inzidenz der JIA in Deutschland.....	32
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-12: Prävalenz der JIA im Jahr 2018 in der GKV / in Deutschland.....	34
Tabelle 3-13: Prävalenz der EAA im Jahr 2018 in der GKV / in Deutschland	35
Tabelle 3-14: Prävalenz der aktiven EAA im Jahr 2018 in der GKV / in Deutschland.....	36
Tabelle 3-15: Prävalenz der aktiven EAA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien im Jahr 2018 in der GKV / in Deutschland	37
Tabelle 3-16: Prävalenz der aktiven EAA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien im Jahr 2022 in der GKV / in Deutschland	38
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	59
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	60
Tabelle 3-25: Arzneimittelkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien (pro Patient und Jahr)	61
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	63
Tabelle 3-27: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	75
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	80

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der Berechnungsschritte zur Ermittlung der Größe der Zielpopulation	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.
ACR	American College of Rheumatology
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AS	Ankylosierende Spondylitis
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
bDMARD	Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs [<i>Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika</i>]
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C	Celsius
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance
CD4	Cluster of Differentiation 4
CFP-10	10-kDa Culture Filtrate Protein
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use [<i>Ausschuss für Humanarzneimittel</i>]
cJADAS	Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs [<i>Konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika</i>]
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
EAA	Enthesitis-assoziierte Arthritis
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensionen
Embase	Excerpta Medica Database
ERAP1	Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1
ESAT-6	Early Secreted Antigenic Target 6
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEP	Gute Epidemiologische Praxis
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GOP	Gebührenordnungsposition
GPS	Gute Praxis Sekundärdatenanalyse
HBc	Hepatitis B-Core
HBs	Hepatitis B virus surface
HBV-DNA	Hepatitis B virus deoxyribonucleic acid [<i>Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure</i>]
HLA-B27	Humanes Leukozyten-Antigen B27
ICD	International Classification of Diseases [<i>Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme</i>]
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
IL-17-RA	Interleukin-17-Rezeptor A
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IU	International Unit [<i>Internationale Einheit</i>]
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JCA	Juvenile chronische Arthritis
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
JPsA	Juvenile Psoriasis-Arthritis
k. A.	keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KM6-Statistik	<i>Jahresstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung über Versicherte nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart bzw. Krankenkassen, Stichtag 01.07</i>
M2Q	Mindestens zwei Quartale
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MHC	Major Histocompatibility Complex [<i>Haupthistokompatibilitätskomplex</i>]
MTX	Methotrexat
n	Anzahl der Patienten

Abkürzung	Bedeutung
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PGA	Physician Global Assessment
PSUR	Periodic Safety Update Report [<i>Periodische Sicherheitsbericht</i>]
Q	Quartal
RMP	Risk-Management-Plan
S2k	S2-Leitlinie (konsensbasiert)
s. c.	subcutaneous [<i>subkutan</i>]
SGB	Sozialgesetzbuch
SpA	Spondyloarthritis
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
TNF	Tumornekrosefaktor
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Secukinumab (Handelsname Cosentyx®), allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis (EAA) bei Patienten ab sechs Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen (1, 2).

Für das geplante Anwendungsgebiet wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der G-BA führt dazu in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 8. Mai 2019 aus, dass im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept als geeignete Komparatoren für Patienten ab zwei Jahren angesehen werden (3).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Secukinumab in der Indikation der aktiven EAA fand am 8. Mai 2019 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema ‚Zweckmäßige Vergleichstherapie‘ statt (Vorgangsnummer 2019-B-047). Diese wurde vom G-BA in diesem Gespräch wie folgt festgelegt (3):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten ab einem Alter von zwei Jahren, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben, ist

eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.“

Weiter wird in der Niederschrift durch den G-BA spezifiziert (3):

„Zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben, sind die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab und Etanercept zugelassen. Adalimumab ist zugelassen zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten ab dem Alter von sechs Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben. Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von zwölf Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.

Im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes werden im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept als geeignete

Komparatoren für Patienten ab zwei Jahren angesehen. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.“

Das Alter der Patientenpopulation unterscheidet sich zwischen dem zugelassenen Anwendungsgebiet (Patienten ab einem Alter von sechs Jahren) und dem Anwendungsgebiet in der Beratung (Patienten ab einem Alter von zwei Jahren). Änderungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie ergeben sich hieraus nicht.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Der Wortlaut des Anwendungsgebiets ist der Fachinformation zu Secukinumab (Cosentyx®) entnommen. Die Informationen zu den Beratungsgesprächen basieren auf deren Niederschrift (gemäß § 8 Absatz 1 AMNutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-047).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Novartis Pharma. Fachinformation Cosentyx 150 mg / 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Cosentyx 150 mg / 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 06/2022). 2022.

2. Novartis Pharma. Fachinformation Cosentyx 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 06/2022). 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2019-B-047. 2019.

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.

Beschreibung der Erkrankung

Die EAA gehört zu den juvenilen idiopathischen Arthritiden. Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) gilt als die häufigste chronische entzündliche rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Genau genommen setzt sie sich aus einer heterogenen Gruppe von rheumatischen Krankheiten zusammen. So werden unter dem Begriff JIA alle Arthritiden unbekannter Ätiologie zusammengefasst, die sich bei Kindern und Jugendlichen bis zum 16. Lebensjahr manifestieren und mindestens sechs Wochen andauern. Dies sind gemäß ILAR-Klassifikation (International League Against Rheumatism) insgesamt sechs definierte Kategorien und eine nicht näher spezifizierte Kategorie (1):

- systemische Arthritis,
- Oligoarthritis,
- Rheumafaktor-negative Polyarthritis,
- Rheumafaktor-positive Polyarthritis,
- Psoriasis-Arthritis,
- Enthesitis-assoziierte Arthritis,
- andere Arthritis.

Die einzelnen Kategorien unterscheiden sich zwar im klinischen Phänotyp und im genetischen Profil (2), in der Literatur werden Symptomatik, Krankheitsverlauf und Krankheitslast aber oftmals gesamthaft für die JIA beschrieben. Daher wird im Folgenden mitunter auch die JIA allgemein dargestellt und wo immer möglich die Angaben für die EAA spezifiziert.

Symptomatik, Krankheitsverlauf und Komorbiditäten

Die EAA umfasst bestimmte Formen der Spondyloarthritis (SpA). Dementsprechend kann die EAA auch dem breiteren Begriff der juvenilen SpA zugeordnet werden. Nach ILAR-

Klassifikation werden so gut wie alle Formen der juvenilen SpA entweder der EAA, der juvenilen Psoriasis-Arthritis (JPsA) oder der unspezifizierten Arthritis zugeordnet, je nachdem, ob auch eine Psoriasis bzw. eine familiäre Prädisposition dazu vorliegen oder nicht (2).

Das klinische Bild umfasst neben der chronischen Arthritis und Enthesitis mit dadurch bedingten Gelenk- und Rückenschmerzen auch häufiger extraartikuläre Manifestationen und akute anteriore Uveitiden (3) (Tabelle 3-1). Die wesentlichen phänotypischen Unterscheidungsmerkmale, die die EAA von den anderen JIA-Kategorien abgrenzen, sind die Enthesitis und die Sakroiliitis.

Tabelle 3-1: Klinische Merkmale der EAA (2)

Klinisches Merkmal	Beschreibung	Symptomatik
Arthritis	Entzündung der peripheren Gelenke (typischerweise die unteren Extremitäten) oder axialen Gelenke (Wirbelsäule, Iliosakralgelenk); oligoartikulär (≤ 4 Gelenke betroffen) oder polyartikulär (> 4 Gelenke betroffen).	Schmerzen und Schwellung der betroffenen Gelenke, bei Beteiligung der axialen Gelenke als Rückenschmerz oder Gesäßschmerzen. Alternierende Schmerzen der linken oder rechten Gesäßhälfte sind ein Hinweis auf eine Sakroiliitis.
Enthesitis	Entzündung der Sehnen- und Bandansätze an den Knochen	Schmerzen und Druckempfindlichkeit der betroffenen Stellen; je nach Lokalisation auch als Rückenschmerzen oder Gesäßschmerzen
Akute anteriore Uveitis (Iridozyklitis)	Entzündung der Iris und des Ziliarkörpers	Akute Augenschmerzen, Rötung, Photophobie, oft plötzlich einsetzend

Die Erkrankung tritt meist bei älteren Kindern oder Jugendlichen in Erscheinung. Fälle bei Kleinkindern sind selten. Jungen sind deutlich häufiger betroffen als Mädchen. Die Erkrankung verläuft meist schubförmig und kann jederzeit ausheilen oder später in eine ankylosierende Spondylitis übergehen. Zunächst zeigt sich die EAA mit einer Arthritis und einer Enthesitis an einer oder mehreren Stellen (4).

Unter einer Enthesitis versteht man eine Entzündung an den Ansatzstellen der Bänder und Sehnen an den Knochen (5). Sie äußert sich durch Schwellung und Druckschmerz an der betroffenen Stelle (6). In einer Studienkohorte von 32 Patienten zeigten zwei Drittel der EAA-Patienten mindestens eine druckschmerzempfindliche Enthesitis-Stelle. Am häufigsten waren der Ansatz der Achillessehne bzw. der Plantarfaszie am Fersenbein und der Ansatz des Kniebands am unteren Ende der Kniescheibe betroffen (7). Aber auch zahlreiche andere Stellen können involviert sein, wie die Bandansätze an Wirbelkörpern, die Rotatorenmanschette am Schultergelenk oder der Ansatz des Unterarmmuskels an der lateralen Epicondyle, einer

Knochenvorwölbung am seitlichen Oberarmknochen. Die laterale Epicondylitis ist auch als Tennisarm bekannt (3, 5).

Die Gelenkbeteiligung zeigt sich als asymmetrische Oligo- oder Polyarthrit, die vor allem die großen Gelenke der unteren Extremitäten betrifft. Zu Beginn sind zumeist die Sprung- und Kniegelenke involviert, im späteren Verlauf auch vermehrt die Hüftgelenke. Eine Arthritis der Kniegelenke stellt mit 50 % der betroffenen Patienten eine der häufigsten Lokalisationen dar, Hüftgelenke sind bei etwa 30 % der Patienten beteiligt (3, 5). Axiale Veränderungen, also an Wirbelsäule oder Iliosakralgelenk sind charakteristisch, zeigen sich aber oft erst nach Jahren und bei etwa 30 bis 50 % der Patienten. Als Erstmanifestation der EAA sind sie eher selten (4, 5). Eine axiale Beteiligung äußert sich häufig als Steifheit oder mit Schmerz im unteren Rücken oder im Gesäß. Längere Inaktivität verschlimmert die Beschwerden (6).

Typisch sind auch Entzündungen an den kleinen Zehengelenken und, wenn auch selten, an den Schultergelenken. Die Fingergelenke sind so gut wie nie betroffen (4). Im Krankheitsverlauf kommt es außerdem häufig zu einer Entzündung der Tarsalgelenke (Tarsitis), die für die Beweglichkeit im Mittelfuß verantwortlich sind. Durch schmerzbedingte Kompensationsanspannung bestimmter Muskelgruppen beim Aufsetzen kann sich daraus eine typische Deformation des Fußes entwickeln, der sogenannte rheumatische Hohlfuß (4).

Eine akute anteriore Uveitis, auch Iridozyklitis, kommt in etwa 10 bis 25 % der Fälle als akutes Geschehen vor (8, 9). Sie heilt unter Behandlung in wenigen Tagen oder Wochen aus (4).

Generalisierte Symptome treten in akuten Phasen bei 5 bis 10 % der Patienten auf und können Fieber, Gewichtsverlust, Muskelschwäche und -atrophie, Fatigue und eine Lymphknotenschwellung umfassen. Fieber stellt in etwa einem Drittel der Fälle ein Symptom bei Erstmanifestation dar und ist mit Verläufen höherer Aktivität assoziiert (10). Bei hochaktiven Fällen kann sich aufgrund der hohen inflammatorischen Aktivität im späten Verlauf eine Amyloidose mit nachfolgender Niereninsuffizienz entwickeln. Weitere Organe sind kaum betroffen. Es gibt einzelne Fälle kardiovaskulärer Komplikationen oder einer Lungenbeteiligung (4).

Risikofaktoren und Pathogenese

Wie auch bei anderen multifaktoriellen Erkrankungen haben genetische Faktoren eine wichtige Bedeutung bei der Entstehung der EAA. Es konnte gezeigt werden, dass eine Assoziation mit der Expression des Gewebsantigens HLA-B27 besteht. Etwa 50 bis 75 % der Kinder und Jugendlichen mit EAA sind HLA-B27-positiv (3). Dabei ist jedoch ein HLA-B27-positiver Befund nicht zwingend mit der Entwicklung der Erkrankung verbunden. Darüber hinaus wurden zahlreiche Genpolymorphismen identifiziert, die in der Pathogenese eine Rolle spielen, wie das ERAP1-Gen, das für die endoplasmatische Retikulum-Aminopeptidase 1 kodiert sowie das IL-12A-Gen. ERAP1 ist ein Transmembranprotein und unterstützt die Antigenpräsentation von Peptiden durch den Major Histocompatibility Complex (MHC) der Klasse I. IL-12A ist eines der Zytokine, die entscheidend an der Ausdifferenzierung von Th1-Zellen beteiligt sind (2, 5).

Der Zusammenhang zwischen der HLA-B27-Expression und der Pathogenese der Erkrankung wird unter anderem folgendermaßen erklärt: Fehlgefaltetes HLA-B27-Protein induziert intrazellulär die Produktion von Interleukin-23 (IL-23), das dann wiederum CD4+-Zellen aktiviert (Th17-Zellen). Bei Patienten mit EAA konnten entsprechend erhöhte Zahlen von Th17-Zellen nachgewiesen werden (11). Auch Zellen des angeborenen Immunsystems, z. B. Makrophagen, sind am Krankheitsgeschehen der EAA beteiligt (5). Die von Immunzellen wie Th17-Zellen und Makrophagen ausgeschütteten Zytokine sind für einige pathologische inflammatorische Prozesse verantwortlich (2). So ist IL-17A als ein wichtiges Zytokin in der Pathogenese der SpA bekannt, das Entzündung, Enthesitis und strukturelle Schädigung vorantreibt und somit ein anerkanntes Zielmolekül bei chronischen Entzündungen darstellt (12).

Die biologische Hauptfunktion von IL-17A liegt in der Induktion inflammatorischer Abwehrmechanismen des Körpers als Reaktion auf exogene Pathogene (13, 14). Seine Aktivität übt IL-17A über die Bindung an den Interleukin-17-Rezeptor A (IL-17RA) aus, der als Bestandteil mehrerer Rezeptoren der IL-17-Rezeptorfamilie von nahezu allen Zellen exprimiert wird (15). Je nach Zelltyp setzt die Aktivierung des IL-17RA unterschiedliche intrazelluläre Signalkaskaden und regulatorische Signalwege in Gang, die unter anderem in der Produktion von antibakteriellen Peptiden und pro-inflammatorischen Chemokinen und Zytokinen resultieren (14, 16, 17). Die übermäßige und andauernde Aktivierung dieser Signalwege kann zur Entstehung und Manifestierung von chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen führen (18). Damit nimmt IL-17A eine Schlüsselfunktion bei der Pathogenese autoimmun induzierter Erkrankungen und immunentzündlicher Prozesse ein (19).

EAA und ankylosierende Spondylitis bei Erwachsenen

Prinzipiell kann die EAA auch als pädiatrisches Pendant der ankylosierenden Spondylitis (AS) bei Erwachsenen angesehen werden. Dafür sprechen zahlreiche Gemeinsamkeiten im klinischen Bild und in der Pathogenese. Beide Entitäten sind gekennzeichnet durch Enthesitis, Arthritis, entzündliche Rückenschmerzen, anteriore Uveitis, HLA-B27-Positivität und familiäre Disposition für HLA-B27-assoziierte Erkrankungen (20).

Diagnose und Einteilung in Krankheitsstadien

Diagnose

Die EAA wird anhand des klinischen Bilds diagnostiziert. Nach den ILAR-Kriterien ist die Krankheit definiert durch (21):

- Enthesitis und Arthritis oder
- Arthritis mit mindestens zwei der folgenden Symptome:
 - schmerzempfindliche Iliosakralgelenke oder entzündlicher Wirbelsäulenschmerz;
 - HLA-B27-positiver Befund;

- akute anteriore Uveitis;
- Krankheitsbeginn bei Jungen > 6 Jahre;
- positive Familienanamnese für HLA-B27 assoziierte Erkrankung im ersten oder zweiten Verwandtschaftsgrad.
- Ausschlusskriterien sind:
 - Psoriasis beim Patienten oder bei einem Familienmitglied (erster oder zweiter Verwandtschaftsgrad);
 - positiver IgM-Rheumafaktor-Befund;
 - systemische Arthritis.

Differentialdiagnostisch geprüft werden muss unter anderem auf infektiöse Arthritis und andere Infektionskrankheiten sowie auf hämatoonkologische Krankheiten, die eine Arthritis auslösen können (2).

Klassifikation der Krankheitsaktivität

EAA-spezifische Klassifikationen der Krankheitsschwere oder der Krankheitsaktivität sind nicht etabliert. Die Bewertung erfolgt anhand JIA-übergreifender Instrumente. Zur Bewertung der Krankheitsaktivität bei der JIA wird laut S2k-Therapieleitlinie der JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) herangezogen (1). Dieser umfasst vier Messkriterien (22):

- Gesamtbewertung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (Physician Global Assessment, PGA);
- Gesamtbewertung des Allgemeinbefindens durch den Patienten bzw. die Eltern;
- Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis;
- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG).

Der JADAS wurde in drei Versionen validiert (22):

- JADAS-10 basierend auf 10 Gelenken (Spanne 0 bis 40 Punkte);
- JADAS-27 basierend auf 27 Gelenken (Spanne 0 bis 57 Punkte);
- JADAS-71 basierend auf 71 Gelenken (Spanne 0 bis 101 Punkte).

In der alternativen Version JADAS-CRP wird die BSG durch den CRP-Wert (C-reaktives Protein) ersetzt (23). Im klinischen JADAS (cJADAS-10) erfolgt die Bewertung ausschließlich klinisch, also ohne BSG oder CRP-Wert. Die Spanne der erreichbaren Werte reicht beim cJADAS-10 von 0 bis 30 (24). In allen JADAS-Varianten zählt ein Wert ≤ 1 als inaktive

Erkrankung (22-24). Der JADAS wird in der Leitlinie neben der Klassifizierung der Krankheitsaktivität auch zur Bewertung des Therapieansprechens empfohlen. Ziel ist das Erreichen einer Remission bzw. inaktiven Erkrankung (1).

Tabelle 3-2: Bewertung der Krankheitsaktivität der EAA anhand des cJADAS-10 (1, 25)

	EAA mit ≤ 4 betroffenen Gelenken	EAA mit > 4 betroffenen Gelenken
Inaktive Erkrankung (Remission)	≤ 1	≤ 1
Niedrige Krankheitsaktivität	1,1 bis 1,5	1,1 bis 2,5
Moderate Krankheitsaktivität	1,51 bis 4	2,51 bis 8,5
Hohe Krankheitsaktivität	> 4	> 8,5

Weiterhin können die Krankheitsaktivität und das Therapieansprechen auch über die ACR-Kriterien (American College of Rheumatology) und die Wallace-Kriterien bewertet werden (26, 27).

Krankheitslast

Die entzündliche Aktivität an den Gelenken kann wie auch bei anderen JIA zu Wachstumsstörungen führen. Diese können sich sowohl in stärkerem als auch vermindertem Wachstum äußern. Die Entzündungsaktivität kann beispielsweise zu einem vorzeitigen Schluss der Wachstumsfugen (Epiphysenfugen) führen und dadurch das Wachstum behindern. Das ist unter anderem bei der Tarsitis der Fall, bei der der betroffene Fuß kleiner bleibt als der nicht betroffene. Auf der anderen Seite kann eine Arthritis am Kniegelenk wachstumsfördernd wirken und Beinlängendifferenzen auslösen (4).

Im Vergleich zum Pendant im Erwachsenenalter ist die EAA mit einem höheren Risiko für krankheitsbedingte chirurgisch-orthopädische Eingriffe assoziiert, einschließlich Hüftoberflächenersatz und Arthroplastiken. Sie führt häufiger zu Verformungen der Wirbelsäule (3).

EAA-Patienten leiden unter Schmerzen, einer eingeschränkten körperlichen Funktionsfähigkeit und Gesundheit sowie einer eingeschränkten Lebensqualität und dies sogar stärker als andere JIA-Patienten (28-30). Sportliche Aktivitäten sind bis zu einem gewissen Grad eingeschränkt oder auf Sportarten beschränkt, die Stauch- und Stoßbewegungen vermeiden (4).

Die krankheitsbedingten Schäden und Einschränkungen können sich auch auf das Erwachsenenalter auswirken: 14 % der EAA-Patienten hatten einer Erhebung zufolge 18 Jahre nach Krankheitsbeginn Gelenkschäden, 39 % wiesen funktionelle Einschränkungen auf (31). Eine Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei rund 2.500 Erwachsenen mit einer JIA-Diagnose in der Kindheit oder Jugend zeigte eine statistisch signifikant reduzierte Lebensqualität in allen Domänen des EQ-5D im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung. Die

größten Unterschiede wurden dabei in der Häufigkeit von Problemen in den Domänen Schmerz (56 vs. 28 %) und Angst/Depression (28 vs. 4 %) beobachtet. Dies macht deutlich, dass eine Erkrankung im Kindes- und Jugendalter auf das weitere Leben starken Einfluss haben kann, und das obwohl nur die Hälfte der Patienten weiterhin wegen einer rheumatischen Erkrankung behandelt werden mussten (32).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Patienten ab einem Alter von sechs Jahren mit aktiver EAA, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen.

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 bestimmt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf

Ziel der Behandlung der JIA ist eine rasche und effektive Entzündungskontrolle mit dauerhafter Remission und Vermeidung von Folgeschäden. Zudem sollen Lebensqualität, Teilhabe am Alltag und eine altersgerechte Entwicklung der Kinder und Jugendlichen durch eine adäquate Therapie verbessert werden (1).

Gemäß der aktuellen S2k-Therapieleitlinie zur Behandlung der JIA gelten folgende Empfehlungen:

- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) bei allen Subtypen der JIA zur Symptomverbesserung einer aktiven Arthritis als initiale oder begleitende Therapie;
- intraartikuläre Glukokortikoid-Applikation zur Therapie der aktiven Arthritis bei JIA;
- systemische Glukokortikoide bei hoher Krankheitsaktivität für nichtsystemische und systemische Verlaufsformen der JIA (kein langfristiger Einsatz wegen unerwünschter Wirkungen und der Verfügbarkeit anderer Therapieformen);
- Methotrexat (MTX) bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR, hohem oder wiederholtem Steroidbedarf oder polyartikulärer JIA, aber nicht zur Behandlung der isolierten axialen EAA;

- Sulfasalazin bei peripherer Arthritis bei EAA;
- TNF-Inhibitoren bei der nichtsystemischen JIA bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine csDMARD-Therapie (z. B. MTX).

Einer Beobachtungsstudie zufolge erreichten 83 % der betroffenen Kinder unter einem TNF-Inhibitor (Infliximab oder Etanercept) eine Remission innerhalb von sechs Monaten. Ein Drittel dieser Remissionspatienten erlitt trotz fortlaufender TNF-Inhibitor-Therapie im weiteren Verlauf einen erneuten Schub. Dieser trat im Median 3,5 Jahre nach Beginn der Behandlung mit dem TNF-Inhibitor auf. Die Progression der Sakroiliitis konnte nicht gestoppt werden (33).

Eine Schwierigkeit bei der Behandlung pädiatrischer Patienten mit aktiver EAA bei unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie oder Unverträglichkeit dieser Therapie ist die fehlende Zulassung vieler Arzneimittel in diesem Segment. Aktuell sind neben Secukinumab lediglich Etanercept für Kinder und Jugendliche ab zwölf Jahren sowie Adalimumab für Kinder ab sechs Jahren zugelassen. Einen Überblick über ihre empfohlene Anwendung laut Fachinformation gibt Tabelle 3-3.

Tabelle 3-3: Zugelassene Systemtherapien für die Behandlung der aktiven EAA im Kindes- und Jugendalter

Handelsname (Wirkstoff)	Empfohlene Dosierung und Applikation		Anwendung in der EAA
Adalimumab (z. B. Humira®) (34)	15 kg – < 30 kg	20 mg jede zweite Woche	Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten, die sechs Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben.
	≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche	
Etanercept (z. B. Enbrel®) (35)	Die empfohlene Dosis beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis), verabreicht als eine zweimal wöchentliche subkutane Injektion mit einem Zeitabstand von drei bis vier Tagen zwischen den einzelnen Enbrel®-Injektionen oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu maximal 50 mg pro Dosis). Bei Patienten, die nach vier Monaten nicht auf die Behandlung ansprechen, sollte eine Beendigung der Behandlung erwogen werden.		Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von zwölf Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.
Secukinumab (Cosentyx®) (36, 37)	Die empfohlene Dosis ist abhängig vom Körpergewicht und wird als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0; 1; 2; 3 und 4 verabreicht, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Jede 75-mg-		Cosentyx®, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung von

Handelsname (Wirkstoff)	Empfohlene Dosierung und Applikation		Anwendung in der EAA
	Dosis wird in Form einer subkutanen Injektion von 75 mg verabreicht. Jede 150-mg-Dosis wird in Form einer subkutanen Injektion von 150 mg verabreicht.		Patienten mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis ab sechs Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat, oder die diese nicht vertragen.
	Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung	Empfohlene Dosis	
	< 50 kg	75 mg	
	≥ 50 kg	150 mg	
	Bei Patienten, die nach 16 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen.		

In den letzten Jahren ist die Anwendungshäufigkeit von Biologika bei Kindern und Jugendlichen gestiegen. Gemäß dem Bericht zur Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums erhielten im Jahr 2018 insgesamt 23,2 % der EAA-Patienten Etanercept oder Adalimumab. Im Jahr 2015 lag der Anteil noch bei 18,8 %, im Jahr 2012 bei 15,2 % (38).

Trotz Fortschritten in der Therapie kann bei vielen EAA-Patienten keine Inaktivität der Erkrankung erreicht werden. Eine Langzeiterhebung an 45 EAA-Patienten zeigte, dass 18 Jahre nach Krankheitsbeginn nur bei 35 % eine inaktive Erkrankung gemäß JADAS-71 vorlag, obwohl etwa die Hälfte der Patienten im Krankheitsverlauf bereits konventionell-systemische als auch biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika erhalten hatten (31).

Der hohe medizinische Bedarf an zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung der JIA zeigt sich in häufigem Gebrauch nicht zugelassener Biologika: Laut CARRA-Register erhielten 15 % der JIA-Patienten mindestens ein nicht zugelassenes Biologikum. Bei 45 % der Patienten war die Erkrankung auch nach sequenzieller Anwendung von mindestens zwei Biologika (unabhängig vom Zulassungsstatus) nicht ausreichend kontrolliert (39).

Es besteht daher ein dringender Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Therapien insbesondere für Patienten, die nicht auf eine konventionelle Behandlung ansprechen.

Bedarfsdeckung durch Secukinumab

Bei der Behandlung der EAA sollten eine möglichst umfassende, stabile und anhaltende Symptombefreiheit, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine gute Verträglichkeit der Behandlung erzielt werden. Mitunter kann die Erkrankung im Verlauf spontan ausheilen (4). Eine grundsätzlich kurativ ausgelegte Behandlung ist mit den gegenwärtig zur Verfügung

stehenden Therapieoptionen aber nicht möglich. Eine dauerhafte Remission der Symptomatik kann jedoch erreicht werden und ist daher das Ziel der Behandlung.

Bislang sind neben Secukinumab für die systemische Behandlung der aktiven EAA bei unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie oder Unverträglichkeit dieser Therapie nur Adalimumab für Kinder ab sechs Jahren und Etanercept für Kinder und Jugendliche ab zwölf Jahren zugelassen.

Secukinumab ist seit dem Jahr 2015 für die AS zugelassen, die das Pendant zur EAA bei Erwachsenen darstellt. In dieser Indikation wird Secukinumab in der deutschen S3-Leitlinie aufgrund der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit empfohlen (40).

Der IL-17A-Inhibitor Secukinumab bindet an humanes IL-17A und neutralisiert die Bioaktivität dieses Zytokins. IL-17A stellt eines der wichtigsten pro-inflammatorischen Zytokine bei immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen dar (19). Somit weist Secukinumab einen Wirkmechanismus auf, der es erlaubt, das zugrundeliegende Entzündungsgeschehen gezielt zu unterbrechen und so zu einer Linderung der Symptome zu führen. Secukinumab wirkt durch gezielte Intervention am Immunsystem erst auf späte Prozesse der immunentzündlichen Signalkaskaden und greift damit direkt in das Entzündungsgeschehen ein. Durch die hochselektive Hemmung beeinträchtigt Secukinumab dabei keine weiteren immunologisch wichtigen Funktionen der Th17-Zellen oder anderer Mitglieder der IL-17-Familie (13, 41).

Aufgrund des chronischen Verlaufs der EAA und der Ähnlichkeit zur Krankheitsausprägung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten kann davon ausgegangen werden, dass Wirkmechanismus und Metabolisierung von Secukinumab bei beiden Kollektiven ähnlich verlaufen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz wurden eine GKV-Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben und Literaturquellen verwendet. Da die Kodierung für die einzelnen JIA-Kategorien nicht eindeutig ist, wurden in der GKV-Routinedatenanalyse die Prävalenz und Inzidenz für die

JIA gesamthaft ermittelt. Die Häufigkeit der EAA innerhalb der JIA wird über Literaturquellen bestimmt. Da sich die Publikationen teilweise in der Methodik, Art der Erhebung der Daten oder Diagnostik unterscheiden, ist mit einer Unsicherheit der Zahlen zu rechnen. Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte gemäß einem prädefinierten Analyseprotokoll (42). Die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse liegen in Form einer Excel-Datei vor und werden in einem Abschlussbericht zusammenfassend beschrieben (43, 44). Alle hierauf beruhenden Kalkulationen für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 sind in einer gesonderten Excel-Datei dokumentiert (45). Die Berechnungen basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Zur Vereinfachung werden in Modul 3 Anteile als Prozentzahlen auf maximal drei bzw. vier Nachkommastellen gerundet und kalkulierte Patientenzahlen als ganze Zahlen gerundet dargestellt.

Datengrundlage der GKV-Routinedatenanalyse

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) (42). Die Datenbank enthält anonymisierte, longitudinale Versichertendaten von circa acht Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland, die hauptsächlich in Betriebs- oder Innungskrankenkassen versichert sind. Für diese Analyse wurde dabei eine auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Bevölkerung abgestimmte repräsentative Stichprobe von etwa vier Millionen Versicherten verwendet (ca. 5 % der Gesamtbevölkerung (44)).

Selektion der Population der GKV-Routinedatenanalyse

Folgende Einschlusskriterien wurden für die Analysepopulation definiert (42):

1. Versicherte mit mindestens einem Versicherungstag im jeweiligen Analysejahr;
2. durchgehende Versicherung vom 1. Januar bzw. ab Geburt im jeweiligen Analysejahr (die einzelnen Jahre 2014 bis 2018) bis 31. Dezember des Folgejahres bzw. bis zum Tod innerhalb dieses Zweijahreszeitraums;
3. durchgehende Versicherung vom 1. Januar bis 31. Dezember bzw. ab Geburt im Jahr vor dem jeweiligen Analysejahr (Vorbeobachtungszeitraum).

Zur Bestimmung der Inzidenz der JIA wurden zusätzlich folgendes Einschlusskriterium definiert:

4. keine ambulant gesicherte oder stationäre Haupt- oder Nebendiagnose einer JIA im Jahr vor dem jeweiligen Analysejahr.

Die Studienpopulation zur Bestimmung der Prävalenz umfasste im Jahr 2018 insgesamt 3.742.605 Patienten, davon waren 572.524 Patienten im Alter bis < 18 Jahre.

Die Studienpopulation zur Bestimmung der Inzidenz umfasste im Jahr 2018 insgesamt 3.739.604 Patienten, davon waren 571.524 Patienten im Alter bis < 18 Jahren (43, 45).

Die Indikation JIA wurde in Anlehnung an die Auswertung des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) über den ICD-10-GM-Code M08.x oder M09.0 (L40.5) aufgegriffen (46).

Versicherte wurden als JIA-Patienten im jeweiligen Jahr aufgegriffen, wenn mindestens zwei ambulant gesicherte Diagnosen in zwei verschiedenen Quartalen (M2Q-Kriterium) vorlagen. Die zweite ambulant gesicherte Diagnose musste innerhalb von drei Quartalen nach dem ersten Quartal mit JIA-Diagnose im jeweiligen Analysejahr dokumentiert worden sein. Die Kombination aus M09.0 und L40.5 musste innerhalb desselben Quartals oder innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Quartalen dokumentiert worden sein. Eine L40.5 Diagnose alleine konnte keine M08- oder M09-Diagnose bestätigen. Anhand des berechneten Alters wurden folgende Altersgruppen betrachtet: 0 – < 2 Jahre; 2 – < 4 Jahre; 4 – < 6 Jahre; 6 – < 8 Jahre; 8 – < 10 Jahre; 10 – < 12 Jahre; 12 – < 14 Jahre; 14 – < 16 Jahre; 16 – < 18 Jahre; 2 – < 18 Jahre; \geq 18 Jahre. Hierbei galt das Alter zum 1. Januar des jeweiligen Analysejahres (42).

Die Prävalenz der JIA wurde für die einzelnen Analysejahre 2014 bis 2018 berechnet. Wurde das M2Q-Kriterium für die Identifizierung von prävalenten JIA-Patienten angewendet, wurde das Jahr der erstmaligen Diagnosestellung zur Zuteilung in das entsprechende Analysejahr gewählt. So wurden also beispielsweise JIA-Fälle, die im vierten Quartal 2017 ambulant gesichert dokumentiert wurden und deren zweite ambulant gesicherte Diagnose im ersten Quartal 2018 dokumentiert wurde, dem Analysejahr 2017 zugeteilt. Die Zahl der an JIA erkrankten Personen pro Jahr wurde dabei als absolute und relative Häufigkeit pro 100 Personen ausgegeben (gesamthaft sowie stratifiziert nach Altersgruppen und Geschlecht). Zum Zweck der Qualitätssicherung und Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse wurden sowohl die Zahl der prävalenten Patienten im Analysejahr berichtet, als auch die Zahl der Versicherten, für die bereits im Vorjahr eine JIA-Diagnose dokumentiert worden war (Versicherte, die bei der Inzidenzberechnung nicht berücksichtigt wurden) (42).

Die Inzidenz der JIA wurde für die einzelnen Analysejahre 2015 – 2018 berechnet. Wurde das M2Q-Kriterium für die Identifizierung von inzidenten JIA-Patienten angewendet, wurde das Jahr der erstmaligen Diagnosestellung zur Zuteilung in das entsprechende Analysejahr gewählt. So wurden also beispielsweise JIA-Fälle, die im vierten Quartal 2017 erstmals ambulant gesichert dokumentiert wurden und deren zweite ambulant gesicherte Diagnose im ersten Quartal 2018 dokumentiert wurde, dem Analysejahr 2017 zugeteilt. Die Zahl der neu an JIA erkrankten Personen pro Jahr wurde dabei als absolute und relative Häufigkeit pro 100 Personen ausgegeben (gesamthaft sowie stratifiziert nach Alter und Geschlecht) (42).

Die Anzahl prävalenter und inzidenter Fälle wurde schließlich auf die deutsche Gesamtbevölkerung (auf Basis aktueller Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamts) sowie auf die GKV-Versicherten in der Bevölkerung (auf Basis der Mitglieder der GKV und der mitversicherten Familienangehörigen am 1. Juli eines Jahres; KM6-Statistik) hochgerechnet. Da die Alterseinteilung des Bundesamts für Soziale Sicherung auf Altersgruppen basiert, erfolgte die Hochrechnung für einzelne Altersjahre über die Gewichtung

der entsprechenden Altersgruppe, sodass jedes Altersjahr einer Altersgruppe das gleiche Gewicht für die Hochrechnung erhält (42).

Angaben zur Prävalenz

Ergebnisse zur Prävalenz aus der GKV-Routinedatenanalyse

Das Anwendungsgebiet von Secukinumab sieht für die EAA eine Behandlung von Patienten ab einem Alter von sechs Jahren vor. Die Prävalenz der JIA wird daher für die Altersgruppe von 6 bis < 18 Jahren dargestellt. Die Anzahl der prävalenten Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren in der InGef-Datenbank belief sich für das Jahr 2018 auf 610 (0,149 %). Hochgerechnet auf die GKV bzw. die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich 12.301 bzw. 13.557 Patienten (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Prävalenz der JIA im Jahr 2018 in Deutschland (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse; Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre)

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der JIA ^a in der InGef-Datenbank	2018	610 / 0,149 %
Prävalenz der JIA in der GKV	2018	12.301 / 0,149 %
Prävalenz der JIA in der deutschen Gesamtbevölkerung	2018	13.557 / 0,150 %
a: Definiert als Kinder und Jugendliche 6 bis < 18 Jahre mit JIA (M08.x oder M09.0 und L40.5). Quelle: (43, 45).		

Ergebnisse zur Prävalenz aus der Literatur

Die Ergebnisse der vorhandenen Literatur zur Prävalenz der JIA bzw. EAA in Deutschland sind in Tabelle 3-5 beschrieben.

Tabelle 3-5: Prävalenz der JIA in Deutschland (Ergebnisse aus der vorhandenen Literatur)

Quelle	Daten	Methode	Population	n	Prävalenz
Luque Ramos 2017 (47)	Deutsche GKV-Daten 2008 – 2014	Identifikation über ICD-10-Code	JIA (M08 oder M09.0); 16 bis 20 Jahre	8,5 Mio., davon 237.717 im Alter von 16 bis 20 Jahren	JIA: 0,12 % EAA-Anteil an der JIA: 10 %
Van Koskull 2001 (48)	Bayernweite prospektive Erhebung von Patientendaten aus dem ambulanten Bereich 1995	Retrospektive Diagnose gemäß EULAR anhand der Patientenakten	Juvenile chronische Arthritis (JCA)	Bezugsgröße: 364.939 Einwohner der einbezogenen Regionen	JCA: 0,015 %
Kiessling 1998 (49)	Krankenhausdaten Berlin-Buch 1980 – 1989	Retrospektive Diagnose gemäß EULAR anhand der Patientenakten	JCA unter Ausschluss von juveniler AS, JPsA und Arthritis mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung; < 16 Jahre	Rund 250.000 pro Jahr	JCA: 0,02 %
Minden 2019 (38)	Deutschlandweites Register	Erfassung gemäß Diagnose des behandelnden Arztes	JIA; < 16 Jahre	14.000 Kinder mit rheumatischen Erkrankungen, darunter 7.700 mit JIA	EAA-Anteil an der JIA: 12,7 %

Wie aus Tabelle 3-5 ersichtlich ist, beruhen die Prävalenzangaben von Luque Ramos et al. (47) auf der JIA-Population im Alter von 16 bis 20 Jahren in den Jahren 2008 bis 2014. Da nur eine bestimmte Altersgruppe erfasst wurde, können die Daten nicht zur weiteren Berechnung der Größe der Zielpopulation berücksichtigt werden. Van Koskull et al. (48) haben die Prävalenz

der JCA berichtet, die nicht alle Kategorien der JIA erfasst. Die Angaben werden daher im Weiteren nicht berücksichtigt. Die Angaben von Kiessling et al. (49) beruhen auf den Krankenhausdaten des damaligen Krankenhauses Berlin-Buch aus den Jahren 1980 bis 1989, das zu der Zeit Referenzkrankenhaus für alle Verdachtsfälle einer rheumatischen Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen war. Die Diagnose wurde retrospektiv anhand der Patientenakten gestellt, umfasst jedoch nicht alle Kategorien der JIA. Deswegen können auch diese Werte in der weiteren Berechnung der Zielpopulation nicht berücksichtigt werden.

Dem Bericht zur Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums für das Jahr 2018 ist zu entnehmen, dass 12,7 % der JIA-Patienten auf die Indikation EAA entfallen (38). Die Kerndokumentation wird seit dem Jahr 1997 bundesweit erstellt, sie umfasst über 7.700 JIA-Patienten und damit über ein Drittel der JIA-Patienten in der Gesamtbevölkerung (38). Die Daten der Kerndokumentation können als repräsentativ für die Population der JIA-Patienten in Deutschland angesehen werden.

Thierry et al. haben in einer systematischen Übersichtsarbeit die Prävalenz der JIA in Europa bestimmt. In den eingeschlossenen Arbeiten reichten die Angaben zur Prävalenz von 0,004 % bis 0,400 %. Die daraus ermittelte standardisierte Prävalenz lag bei 0,070 %, die Anzahl der prävalenten Fälle wurde auf 59.174 in Europa im Jahr 2010 geschätzt. Einige der eingeschlossenen Arbeiten umfassten jedoch nicht alle Kategorien der JIA, weswegen von einer Unterschätzung der Prävalenz in dieser Angabe auszugehen ist. Wurden nur die sieben Erhebungen mit Klassifikation nach ILAR eingeschlossen, lag die Prävalenz bei 0,030 %. Diese Erhebungen stammen aus Spanien, Frankreich, Estland und Tschechien. Die Prävalenz der EAA wird hierbei mit 0,003 % angegeben, was einem EAA-Anteil von 10 % entspricht (50). Eine Erhebung aus Polen aus den Jahren 2008 bis 2012 kommt auf eine JIA-Prävalenz von 0,030 % im Jahr 2012 (51). Für das Vereinigte Königreich konnte für das Jahr 2018 eine Prävalenz (altersstandardisiert) von 43,5 je 100.000 Einwohner (0,044 %) ermittelt werden (52).

Zusammenfassend kann aus der Literatur eine Prävalenz der JIA in Europa von etwa 0,030 % bis 0,070 % geschätzt werden. Zur weiteren Berechnung der Zielpopulation werden wegen der größeren Aussagesicherheit für die Prävalenz in Deutschland nur die Ergebnisse der Routinedatenanalyse herangezogen. Angaben zur JIA-Prävalenz aus publizierten europäischen Studien sind ergänzend aufgeführt. Der Anteil der EAA an der JIA ergibt sich aus der Übersichtsarbeit von Thierry et al. sowie aus der Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums zu 10,0 % bis 12,7 %.

Ergebnisse zur alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz aus der GKV-Routinedatenanalyse

Der Anteil der prävalenten Patienten in der InGef-Datenbank mit JIA im Jahr 2018 wurde in alters- und geschlechtsspezifischen Gruppen analysiert und ist in nachfolgender Tabelle 3-6 hochgerechnet auf Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-6: Prävalenz der JIA im Jahr 2018 in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse)

Altersgruppen	Weiblich	Männlich	Gesamt
0 – < 2 Jahre	k. A. ^a	k. A. ^a	0,025 %
2 – < 4 Jahre	0,091 %	0,022 %	0,056 %
4 – < 6 Jahre	0,085 %	0,034 %	0,059 %
6 – < 8 Jahre	0,100 %	0,068 %	0,083 %
8 – < 10 Jahre	0,131 %	0,075 %	0,102 %
10 – < 12 Jahre	0,184 %	0,074 %	0,127 %
12 – < 14 Jahre	0,235 %	0,113 %	0,172 %
14 – < 16 Jahre	0,282 %	0,130 %	0,204 %
16 – < 18 Jahre	0,294 %	0,114 %	0,201 %
≥ 18 Jahre	0,055 %	0,036 %	0,045 %
Gesamt	0,072 %	0,042 %	0,057 %

a: weniger als fünf Fälle in der Datenbank.
k. A.: keine Angabe.
Quelle: (43, 45)

Wie in Tabelle 3-6 dargestellt, ist die Prävalenz der JIA bei Mädchen in nahezu jedem Lebensalter etwas höher als bei Jungen. Bei Betrachtung der Altersgruppen wird deutlich, dass die Prävalenz bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres weitgehend linear ansteigt.

Ergebnisse zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Prävalenz aus der Literatur

Aus der Kerndokumentation lässt sich eine höhere Prävalenz der JIA bei Mädchen ableiten. 67,9 % der JIA-Patienten waren weiblich, 32,1 % der JIA-Patienten waren männlich. Bei der EAA ist das Verhältnis umgekehrt, 39,0 % der Patienten waren weiblich, 61,0 % der Patienten waren männlich. Hinsichtlich der Altersverteilung lässt sich bei der EAA ein Prävalenzgipfel bei 12 bis 13 Jahren erkennen. Für die JIA insgesamt wurden keine Angaben gemacht (38).

In der systematischen Übersichtsarbeit von Thierry et al. zur Prävalenz der JIA in Europa wird diese bei Mädchen mit 0,019 % angegeben, bei Jungen mit 0,011 % (50). Auch hier zeigt sich demnach, dass Mädchen etwa doppelt so häufig von einer JIA betroffen sind wie Jungen. Angaben zur Prävalenz der EAA nach Geschlecht sowie altersabhängige Angaben zu JIA und EAA sind der Arbeit nicht zu entnehmen.

Angaben zur Inzidenz

Ergebnisse zur Inzidenz aus der GKV-Routinedatenanalyse

Das Anwendungsgebiet von Secukinumab sieht für die EAA eine Behandlung von Patienten ab einem Alter von sechs Jahren vor. Die Inzidenz der JIA wird daher für die Altersgruppe von

6 bis < 18 Jahren dargestellt. Die Anzahl der im Jahr 2018 aus der InGef-Datenbank aufgegriffenen inzidenten JIA-Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren lag bei 101. Das entspricht einem Anteil von 0,025 %. Hochgerechnet für die GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung entspricht das 2.039 bzw. 2.241 inzidenten JIA-Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Inzidenz der JIA im Jahr 2018 in Deutschland (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse; Alter 6 bis < 18 Jahre)

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Inzidenz der JIA ^a in der InGef-Datenbank	2018	101 / 0,025 %
Inzidenz der JIA in der GKV	2018	2.039 / 0,025 %
Inzidenz der JIA in der deutschen Gesamtbevölkerung	2018	2.241 / 0,025 %
a: Definiert als Kinder und Jugendliche von 6 bis < 18 Jahre mit JIA (M08.x oder M09.0 und L40.5). Quelle: (43, 45).		

Ergebnisse zur Inzidenz aus der Literatur

Die Erhebungen von Luque Ramos et al. (47), Van Koskull et al. (48) und Kiessling et al. (49) sind wie zuvor bereits beschrieben nicht geeignet, Aussagen zur JIA abzuleiten, da die Population nicht vollständig abgedeckt wird. Der Bericht zur Kerndokumentation macht keine Angaben zur Inzidenz. Weitere Literaturstellen zur Inzidenz der JIA in Deutschland konnten nicht identifiziert werden.

Thierry et al. haben in ihrer systematischen Übersichtsarbeit auch die Inzidenz der JIA in Europa bestimmt. In den eingeschlossenen Arbeiten reichten die Angaben zur jährlichen Inzidenz von 0,002 % bis 0,230 %. Die daraus ermittelte standardisierte Inzidenz lag bei 0,082 %, die Anzahl der inzidenten Fälle wurde auf 6.896 in Europa im Jahr 2010 geschätzt. Einige der eingeschlossenen Arbeiten umfassten jedoch nicht alle Kategorien der JIA, weswegen von einer Unterschätzung der Inzidenz in dieser Angabe auszugehen ist. Wurden nur die acht Erhebungen mit Klassifikation nach ILAR eingeschlossen, lag die Inzidenz bei 0,009 %. Die Inzidenz der EAA wurde hierbei mit 0,0007 % angegeben (50). Eine Erhebung aus Dänemark mit inzidenten JIA-Fällen (gemäß ILAR) aus den Geburtsjahrgängen von 1992 bis 2002 bis zum Stichtag 17. Mai 2017 ergab eine jährliche Inzidenz von 24,1 je 100.000 Patientenzahre (0,024 %) in der beobachteten Kohorte. Angaben zur Inzidenz der EAA waren der Arbeit nicht zu entnehmen (53). Für das Vereinigte Königreich konnte jüngst eine jährliche JIA-Inzidenz (altersstandardisiert) von 5,61 je 100.000 Einwohner (0,006 %) ermittelt werden (52).

Die Angaben zur JIA- und EAA-Inzidenz aus der Literatur sind ergänzend aufgeführt und werden für die weitere Berechnung der Zielpopulation nicht herangezogen.

Angaben zur alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenz aus der GKV-Routinedatenanalyse

Der Anteil der Patienten in der InGef-Datenbank mit JIA-Inzidenz im Jahr 2018 wurde in alters- und geschlechtsspezifischen Gruppen analysiert und ist in nachfolgender Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Inzidenz der JIA im Jahr 2018 in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse)

Altersgruppen	Weiblich	Männlich	Gesamt
0 – < 2 Jahre	k. A. ^a	k. A. ^a	0,022 %
2 – < 4 Jahre	0,038 %	0,014 %	0,026 %
4 – < 6 Jahre	0,020 %	k. A. ^a	0,014 %
6 – < 8 Jahre	k. A. ^a	0,015 %	0,012 %
8 – < 10 Jahre	0,027 %	0,020 %	0,024 %
10 – < 12 Jahre	0,036 %	0,023 %	0,029 %
12 – < 14 Jahre	0,039 %	0,017 %	0,028 %
14 – < 16 Jahre	0,042 %	k. A. ^a	0,024 %
16 – < 18 Jahre	0,045 %	0,017 %	0,031 %
≥ 18 Jahre	0,010 %	0,007 %	0,008 %
Gesamt	0,013 %	0,008 %	0,011 %

a: weniger als fünf Fälle in der Datenbank.
k. A.: keine Angabe.
Quelle: (43, 45)

Wie in Tabelle 3-8 dargestellt, ist die Inzidenz der JIA bei Mädchen insgesamt etwas höher als bei Jungen. Bei Betrachtung der Altersgruppen wird deutlich, dass die Inzidenz bis auf wenige Ausnahmen mit dem Alter ansteigt.

Ergebnisse aus der Literatur

Zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden der Inzidenz der JIA in Deutschland konnten ebenso wie zur Inzidenz allgemein keine geeigneten Literaturstellen identifiziert werden.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Thierry et al. zur Inzidenz der JIA in Europa wird diese bei Mädchen mit 0,010 % angegeben, bei Jungen mit 0,006 % (50). Für Dänemark wird in der Arbeit von Cardoso et al. die JIA-Inzidenz bei Mädchen mit 0,030 % und bei Jungen mit 0,019 % angegeben (53). Auch hier zeigt sich demnach, dass Mädchen etwa doppelt so häufig von einer JIA betroffen sind wie Jungen. Angaben zur Inzidenz der EAA nach Geschlecht sowie altersabhängige Angaben zu JIA und EAA sind der Arbeit nicht zu entnehmen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Um abzuschätzen, ob wesentliche Änderungen der Prävalenz und Inzidenz der JIA in Deutschland zu erwarten sind, wurden die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse analog zum Jahr 2018 auch für die Jahre 2015 bis 2017 erhoben.

Tabelle 3-9: Prävalenz und Inzidenz der JIA in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2018

Population	Anzahl Anteil			
	2015	2016	2017	2018
Prävalenz der JIA in der GKV	13.765 0,130 %	14.398 0,135 %	14.471 0,133 %	13.887 0,127 %
Prävalenz der JIA in Deutschland	15.789 0,124 %	16.416 0,129 %	16.374 0,128 %	15.735 0,122 %
Inzidenz der JIA in der GKV	2.642 0,025 %	2.954 0,028 %	2.917 0,027 %	2.581 0,024 %
Inzidenz der JIA in Deutschland	3.060 0,024 %	3.387 0,027 %	3.367 0,026 %	3.021 0,023 %
Alle Angaben beziehen sich auf Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahre. Angaben für die Population im Alter von 6 bis < 18 Jahre sind nicht verfügbar. Quelle: (43, 45)				

In Zusammenschau der GKV-Routinedaten über die Zeit und der Angaben zu Prävalenz und Inzidenz in der Literatur zeigen sich für beide Werte Schwankungen ohne erkennbaren Trend einer langfristigen Zunahme oder Abnahme der Prävalenz und Inzidenz. Insgesamt sind demnach auch für die nächsten fünf Jahre keine wesentlichen Änderungen der Prävalenz und Inzidenz, die über natürliche Schwankungen hinausgehen, zu erwarten. Daher wurde für die Fünf-Jahres-Prognose der Prävalenz und Inzidenz der Wert aus dem Jahr 2018 verwendet und mit den vorausgerechneten Bevölkerungszahlen aus den Jahren 2022 bis 2027 multipliziert (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Fünf-Jahres-Prognose für die Prävalenz und Inzidenz der JIA in Deutschland

Jahr	Bevölkerungszahl ^a	Prävalenz ^a	Inzidenz ^a
2022	9.065.000	13.598 (0,150 %)	2.266 (0,025 %)
2023	9.152.000	13.728 (0,150 %)	2.288 (0,025 %)
2024	9.248.000	13.872 (0,150 %)	2.312 (0,025 %)
2025	9.327.000	13.991 (0,150 %)	2.332 (0,025 %)
2026	9.394.000	14.091 (0,150 %)	2.349 (0,025 %)
2027	9.478.000	14.217 (0,150 %)	2.370 (0,025 %)

a: Alle Angaben beziehen sich auf Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahre.
Quelle: (43, 45, 54)

Aktuelle Literaturstellen zur Veränderung der Prävalenz und Inzidenz der JIA in Deutschland bzw. Literaturstellen, die zur Berechnung einer Veränderung geeignet sind, konnten nicht identifiziert werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Secukinumab	294 (267 – 322)	268 (243 – 293)
Die Hochrechnung auf die GKV-Bevölkerung erfolgte basierend auf der Alterseinteilung des Bundesamts für Soziale Sicherung, um die Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahre abbilden zu können (siehe detaillierte Ausführung im nachfolgenden Text).		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV wurde nicht basierend auf der vorgeschlagenen Quelle (www.bundesgesundheitsministerium.de) durchgeführt. Diese Abweichung war nötig, um die Zielpopulation, die aus Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren besteht, berechnen zu können. Die oben genannte Quelle liefert keine Zahlen pro Lebensjahr oder anderer Populationsgruppen, mit denen diese spezielle Patientenpopulation abzubilden wäre. Deswegen erfolgte die Hochrechnung der Patientenzahlen aus der InGef-Datenbank auf die Bevölkerung der GKV-Versicherten auf Basis der Alterseinteilung des Bundesamts für Soziale Sicherung. Da die Alterseinteilung des Bundesamts für Soziale Sicherung auf Altersgruppen basiert, konnte die Hochrechnung für einzelne Altersjahre über die Gewichtung der entsprechenden Altersgruppe erfolgen, sodass jedes Altersjahr einer Altersgruppe das gleiche Gewicht für die Hochrechnung erhält.

Definition der Zielpopulation

Laut Fachinformation von Secukinumab stellen Kinder und Jugendliche ab sechs Jahren mit aktiver EAA, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen, die Zielpopulation dar (36, 37). Im vorliegenden Dossier entspricht die Zielpopulation der Labelpopulation.

Ermittlung der Größe der Zielpopulation

Gegenüber der Prävalenz der Patienten mit JIA (6 bis < 18 Jahre), die mit den Ergebnissen aus der GKV-Routinedatenanalyse, wie in Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben wurde, bestimmt werden kann, sind also nach der Ermittlung der Anzahl der JIA-Patienten schrittweise Einschränkungen vorzunehmen, um die Zielpopulation zu bestimmen:

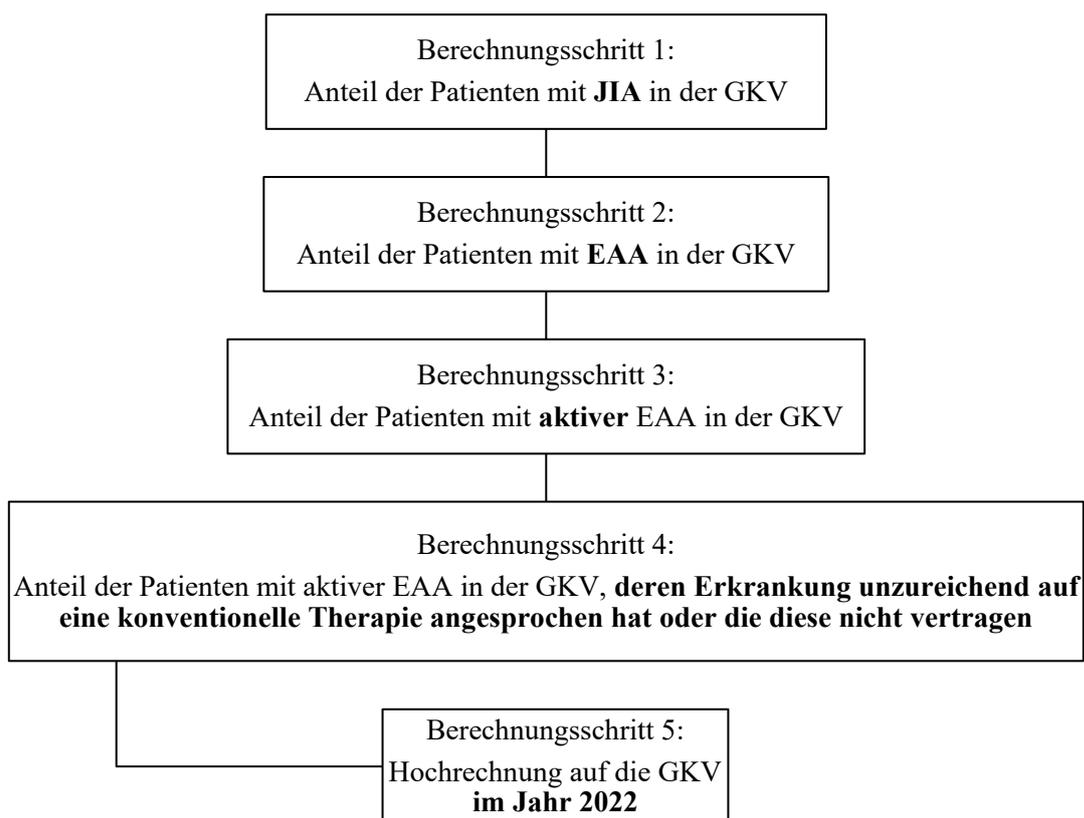


Abbildung 1: Flussdiagramm der Berechnungsschritte zur Ermittlung der Größe der Zielpopulation

Berechnungsschritt 1: Patienten mit JIA in der GKV

Aus den GKV-Routinedaten ergab sich eine Prävalenz für die JIA (Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren) im Jahr 2018 von 0,149 %. In der Literatur wurden keine validen Prävalenzdaten identifiziert. Somit ergeben sich für die Prävalenz der JIA folgende Werte für die GKV bzw. die deutsche Gesamtbevölkerung:

Tabelle 3-12: Prävalenz der JIA im Jahr 2018 in der GKV / in Deutschland

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der JIA ^a in der GKV	2018	12.301 (0,149 %)
Prävalenz der JIA in der deutschen Gesamtbevölkerung	2018	13.557 (0,150 %)

a: Definiert als Kinder und Jugendliche von 6 bis < 18 Jahren mit JIA (M08.x oder M09.0 und L40.5).
Quelle: (43, 45).

Berechnungsschritt 2: Patienten mit EAA in der GKV

Der Anteil der pädiatrischen EAA-Patienten wird im Bericht zur Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums für das Jahr 2018 mit 12,7 % angegeben (38). Die Kerndokumentation wird seit dem Jahr 1997 bundesweit erstellt, sie umfasst über 7.700 JIA-Patienten und damit über ein Drittel der JIA-Patienten in der Gesamtbevölkerung (38). Die Daten der Kerndokumentation können als repräsentativ für die Population der JIA-Patienten in Deutschland angesehen werden. Es konnten keine Literaturquellen identifiziert werden, die deutschlandspezifische Angaben mit entsprechend großer Repräsentativität für die gesamte JIA-Population machen. Die Übersichtsarbeit von Thierry et al. zur Prävalenz und Inzidenz der JIA in Europa ergab einen EAA-Anteil von 10 % (50). Für die weitere Ermittlung der Größe der Zielpopulation werden die Daten der Kerndokumentation sowie die der Übersichtsarbeit von Thierry et al. herangezogen.

Die Prävalenz der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit EAA unter den GKV-Versicherten beträgt unter Verwendung der Angaben in der InGef-Datenbank 0,015 % ($0,149 \% \times 0,100 = 0,015 \%$) bis 0,019 % ($0,149 \% \times 0,127 = 0,019 \%$). Somit ergeben sich für die Prävalenz der EAA folgende Werte für die GKV bzw. die deutsche Gesamtbevölkerung:

Tabelle 3-13: Prävalenz der EAA im Jahr 2018 in der GKV / in Deutschland

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der EAA ^a in der GKV (gem. Kerndokumentation (38))	2018	1.401 (1.236 – 1.565) 0,017 % (0,015 % – 0,019 %)
Prävalenz der EAA ^a in der deutschen Gesamtbevölkerung (gem. Kerndokumentation (38))	2018	1.540 (1.359 – 1.721) 0,017 % (0,015 % – 0,019 %)
a: Kinder und Jugendliche von 6 bis < 18 Jahren. Quelle: (43, 45).		

Berechnungsschritt 3: Patienten mit aktiver EAA in der GKV

Der Anteil der pädiatrischen EAA-Patienten mit aktiver Erkrankung (cJADAS-10 > 1) wird im Bericht zur Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums mit 65 % angegeben (38). Es konnten keine Literaturquellen identifiziert werden, die deutschlandspezifische Angaben mit entsprechend großer Repräsentativität für die gesamte JIA-Population machen. Für die weitere Ermittlung der Größe der Zielpopulation werden daher die Daten der Kerndokumentation herangezogen.

Die Prävalenz der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit aktiver EAA unter den GKV-Versicherten beträgt unter Verwendung der zuvor ermittelten Angaben für Patienten mit EAA 0,010 % ($0,015 \% \times 0,65 = 0,010 \%$) bis 0,012 % ($0,019 \% \times 0,65 =$

0,012 %). Somit ergeben sich für die Prävalenz der aktiven EAA folgende Werte für die GKV bzw. die deutsche Gesamtbevölkerung:

Tabelle 3-14: Prävalenz der aktiven EAA im Jahr 2018 in der GKV / in Deutschland

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der aktiven EAA ^a in der GKV	2018	906 (824 – 989) 0,011 % (0,010 % – 0,012 %)
Prävalenz der aktiven EAA ^a in der deutschen Gesamtbevölkerung	2018	997 (906 – 1.087) 0,011 % (0,010 % – 0,012 %)
a: Kinder und Jugendliche von 6 bis < 18 Jahren. Quelle: (43, 45).		

Berechnungsschritt 4: Patienten mit aktiver EAA in der GKV, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen

Der Anteil der Patienten mit aktiver EAA, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen, wurde auf Basis der Datenbank der Kerndokumentation ermittelt. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Jahr 2018 mit einer EAA-Diagnose dokumentiert waren. Die der Datenbank zugrundeliegende Erhebung umfasst jedoch keine Abfrage des Therapieansprechens oder eines Therapieabbruchs wegen Unverträglichkeit. Daher wurde ein unzureichendes Therapieansprechen auf eine konventionelle Therapie oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen operationalisiert als Notwendigkeit eines Behandlungswechsels auf biologische krankheitsmodifizierende Arzneimittel (bDMARD), nachdem zuvor NSAR und konventionelle systemische krankheitsmodifizierende Arzneimittel (csDMARD) angewendet worden waren. Die Notwendigkeit galt als eingetreten, wenn Patienten im Jahr 2018 ein bDMARD erhielten, in den Vorjahren jedoch ein NSAR und ein csDMARD dokumentiert waren. Insgesamt waren Daten von 988 Patienten mit EAA verfügbar, von denen für 657 (66,5 %) eine weitere Dokumentation aus den Vorjahren vorlag. Diese bildeten die Auswertungspopulation. Ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit konventioneller Therapien gemäß Definition wurde bei 190 von 657 Patienten (28,9 %) beobachtet (55).

Die Prävalenz der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit aktiver EAA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien unter den GKV-Versicherten beträgt unter Verwendung der zuvor ermittelten Angaben für Patienten mit aktiver EAA 0,0029 % ($0,010 \% \times 0,289 = 0,0029 \%$) bis 0,0035 % ($0,012 \% \times 0,289 = 0,0035 \%$). Somit ergeben sich für die Prävalenz der aktiven EAA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien folgende Werte für die GKV bzw. die deutsche Gesamtbevölkerung:

Tabelle 3-15: Prävalenz der aktiven EAA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien im Jahr 2018 in der GKV / in Deutschland

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil ^a
Prävalenz der aktiven EAA ^a mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien in der GKV	2018	264 (239 – 288) / 0,0032 % (0,0029 % – 0,0035 %)
Prävalenz der aktiven EAA ^a mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien in der deutschen Gesamtbevölkerung	2018	290 (263 – 317) / 0,0032 % (0,0029 % – 0,0035 %)
a: Kinder und Jugendliche von 6 bis < 18 Jahren. Quelle: (43, 45).		

Diese Abschätzung stellt möglicherweise eine Unterschätzung der Anzahl der Patienten mit aktiver EAA mit unzureichendem Therapieansprechen oder Unverträglichkeit auf konventionelle Therapien dar. Dies erklärt sich folgendermaßen: Das Kriterium „unzureichendes Therapieansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien“ wurde wie zuvor beschrieben operationalisiert als Therapiewechsel von NSAR/csDMARD auf bDMARD. Bei Patienten mit einem solchen Therapiewechsel kann es sich um Patienten handeln, die trotz Behandlung eine aktive Erkrankung haben. Diese Patienten werden also sowohl mit dem Kriterium „aktive EAA“ aus Berechnungsschritt 3 als auch dem Kriterium „EAA mit unzureichendem Therapieansprechen oder Unverträglichkeit“ aus Berechnungsschritt 4 erfasst. Die sequenzielle Anwendung dieser beiden Kriterien führt damit zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen um genau diesen Anteil an Patienten. Da keine detaillierte Auswertung aus dem Datensatz der Kerndokumentation möglich ist, bleibt unklar, um wie viele Patienten es sich dabei handelt.

Berechnungsschritt 5: Hochrechnung auf die Versicherten in der GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2022

Zwar wird davon ausgegangen, dass sich die Prävalenz und Inzidenz der aktiven EAA in den nächsten fünf Jahren nicht ändern werden, jedoch wachsen die deutsche Gesamtbevölkerung und damit einhergehend die Anzahl der Versicherten in der GKV über die Jahre. Zwischen 2018 und 2022 ist von einem Zuwachs von 1,50 % (Alter 6 bis < 18 Jahre) auszugehen (45).

Die daraus resultierenden Zahlen für die Patienten in der Zielpopulation insgesamt sowie anteilig in der GKV sind in nachfolgender Tabelle 3-16 dargestellt.

Tabelle 3-16: Prävalenz der aktiven EAA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien im Jahr 2022 in der GKV / in Deutschland

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der aktiven EAA ^a mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien in der GKV	2022	268 (243 – 293) / 0,0032 % (0,0029 % – 0,0035 %)
Prävalenz der aktiven EAA ^a mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien in der deutschen Gesamtbevölkerung	2022	294 (267 – 322) / 0,0032 % (0,0029 % – 0,0035 %)
a: Kinder und Jugendliche von 6 bis < 18 Jahren. Quelle: (43, 45).		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Secukinumab	Patienten mit aktiver EAA ab einem Alter von sechs Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen.	Nicht belegt.	268 (243 – 293)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die gesamte Zielpopulation ist ein Zusatznutzen nicht belegt (siehe Modul 4F). Die Herleitung der Patientenzahlen wurde bereits ausführlich in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

Die Information der Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 basierte vorwiegend auf einer GKV-Routinedatenanalyse. Diese wurde in Übereinstimmung mit der Leitlinie Gute Epidemiologische Praxis (GEP) und insbesondere der für Sekundärdatenanalyse zutreffenden Spezifizierung in der Leitlinie Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) sowie STROSA2 durchgeführt (44). Gemäß STROSA2 wurden die Ergebnisse der Sekundärdatenanalyse in den Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 systematisch berichtet und deren Limitation diskutiert. Des Weiteren wurden generelle Erwägungen zu Limitation, Repräsentativität und Generalisierbarkeit im Analyseplan dargelegt (42).

Zur Prüfung der externen Validität der Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse zu Prävalenz und Inzidenz der JIA in Deutschland wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Hierzu wurde in den Datenbanken MEDLINE und Embase, sowie in internen Quellen nach Literatur gesucht. Die verwendeten Suchbegriffe waren: juvenile arthritis (im Titel oder als Schlagwort) in Kombination mit child / infant/ paediatrics / pediatrics (inklusive Synonyme und verschiedene Schreibweisen im Freitext und als Schlagworte) und in Kombination mit Deutschland oder Europa (Freitext und als Schlagwort). Eingeschränkt wurde auf Veröffentlichungen ab dem Jahr 2009.

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. AWMF. S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“. 2019. Abrufbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-0201_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf.
2. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(8):477-85.
3. Weiss PF. Update on enthesitis-related arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):530-6.
4. Sailer-Höck M, Huemer C. Enthesitis assoziierte juvenile idiopathische Arthritis. In: A. F, editor. *Morbus Bechterew*. Vienna: Springer; 2005.
5. Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open Access Rheumatol*. 2019;11:19-31.
6. Hügler B. Aktuelles zu Enthesitis-assoziiierter Arthritis und juvenilen Spondyloarthritis. *Arthritis + Rheuma*. 2017;37:191-5.
7. Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM, Sherry DD, Finkel TH, Feudtner C, Keren R. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(9):1307-12.
8. Walscheid K, Glandorf K, Rothaus K, Niewerth M, Klotsche J, Minden K, Heiligenhaus A. Enthesitis-related arthritis: prevalence and complications of associated uveitis in children and adolescents from a population-based nation-wide study in Germany. *J Rheumatol*. 2020.
9. Weiss PF. Diagnosis and treatment of enthesitis-related arthritis. *Adolesc Health Med Ther*. 2012;2012(3):67-74.

10. Guo R, Cao L, Kong X, Liu X, Xue H, Shen L, Li X. Fever as an initial manifestation of enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis: retrospective study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128979.
11. Mahendra A, Misra R, Aggarwal A. Th1 and Th17 Predominance in the Enthesitis-related Arthritis Form of Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(8):1730-6.
12. Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. *RMD Open*. 2017;3(1):e000284.
13. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 2:ii116-23.
14. Taams LS, Steel KJA, Srenathan U, Burns LA, Kirkham BW. IL-17 in the immunopathogenesis of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(8):453-66.
15. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor superfamily. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(8):556-67.
16. Chyuan IT, Chen JY. Role of Interleukin- (IL-) 17 in the Pathogenesis and Targeted Therapies in Spondyloarthropathies. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:2403935.
17. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. *Nat Immunol*. 2017;18(6):612-21.
18. Watad A, Bridgwood C, Russell T, Marzo-Ortega H, Cuthbert R, McGonagle D. The Early Phases of Ankylosing Spondylitis: Emerging Insights From Clinical and Basic Science. *Front Immunol*. 2018;9:2668.
19. van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 A—Focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2013;43(2):158-70.
20. Weiss PF, Fuhlbrigge RC, von Scheven E, Lovell DJ, Colbert RA, Brunner HI, Prcsg Advisory Council tCEC. Children with enthesitis-related arthritis could benefit from treatments targeted for adults with spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020.
21. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P, International League of Associations for R. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390-2.
22. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C, Viola S, Martini A, Ravelli A, Paediatric Rheumatology International Trials O. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):658-66.
23. Nordal EB, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, Lahdenne P, Nielsen S, Peltoniemi S, Straume B, Rygg M. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis

disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1122-7.

24. McErlane F, Beresford MW, Baidam EM, Chieng SE, Davidson JE, Foster HE, Gardner-Medwin J, Lunt M, Wedderburn LR, Thomson W, Hyrich KL, Childhood Arthritis Prospective Study. Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1983-8.

25. Consolaro A, Negro G, Chiara Gallo M, Bracciolini G, Ferrari C, Schiappapietra B, Pistorio A, Bovis F, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Defining criteria for disease activity states in nonsystemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(11):1703-9.

26. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Martini A, Rabinovich CE, Ruperto N. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(4):465-82.

27. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, Childhood A, Rheumatology Research A, Pediatric Rheumatology International Trials O, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(11):2290-4.

28. Flato B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Forre O, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3573-82.

29. Taxter AJ, Wileyto EP, Behrens EM, Weiss PF. Patient-reported Outcomes across Categories of Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42(10):1914-21.

30. Weiss PF, Beukelman T, Schanberg LE, Kimura Y, Colbert RA, Investigators CR. Enthesitis-related arthritis is associated with higher pain intensity and poorer health status in comparison with other categories of juvenile idiopathic arthritis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *J Rheumatol.* 2012;39(12):2341-51.

31. Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, Ekelund M, Peltoniemi S, Aalto K, Rygg M, Toftedal P, Nielsen S, Fasth A, Berntson L, Nordal E, Herlin T, Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology. Long-Term Outcomes in Juvenile Idiopathic Arthritis: Eighteen Years of Follow-Up in the Population-Based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(4):507-16.

32. Barth S, Haas JP, Schlichtiger J, Molz J, Bisdorff B, Michels H, Hügler B, Radon K. Long-Term Health-Related Quality of Life in German Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis in Comparison to German General Population. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153267.

33. Hügler B, Burgos-Vargas R, Inman RD, O'Shea F, Laxer RM, Stimec J, Whitney-Mahoney K, Duvnjak M, Anderson M, Tse SM. Long-term outcome of anti-tumor necrosis

factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2014;32(3):424-31.

34. AbbVie. Fachinformation Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 06/2021). 2021.

35. Pfizer. Fachinformation Enbrel 25 mg (Stand 05/2021). 2021.

36. Novartis Pharma. Fachinformation Cosentyx 150 mg / 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Cosentyx 150 mg / 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 06/2022). 2022.

37. Novartis Pharma. Fachinformation Cosentyx 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 06/2022). 2022.

38. Minden K, Klotsche J, Niewerth M, Milatz F, Geisemeyer N, Grösch N, Hörstermann J. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum - Bericht zur Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher. 2019.

39. Brunner HI, Schanberg LE, Kimura Y, Dennis A, Co DO, Colbert RA, Fuhlbrigge RC, Goldmuntz E, Kingsbury DJ, Patty-Resk C, Mintz S, Onel K, Rider LG, Schneider R, Watts A, von Scheven E, Lovell DJ, Beukelman T, for the PRCSSG Advisory Council, the CARRA Executive Committee, the CARRA Registry Investigators. New Medications Are Needed for Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2020;72(11):1945-51.

40. Kiltz U, Braun J. S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen.: AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin; 2019.

41. Ivanov S, Linden A. Interleukin-17 as a drug target in human disease. Trends Pharmacol Sci. 2009;30(2):95-103.

42. WIG-2, InGef, Novartis Pharma GmbH. ANALYSEPROTOKOLL - Epidemiologie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), der juvenilen Psoriasis-Arthritis (JPsA) und der Enthesitis-assoziierte Arthritis (Enthesitis Related Arthritis, ERA) auf der Basis von GKV-Routinedaten. 2020.

43. WIG-2, InGef, Novartis Pharma GmbH. ERGEBNISSE - Epidemiologie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), der juvenilen Psoriasis-Arthritis (JPsA) und der Enthesitis-assoziierten Arthritis (Enthesitis-Related Arthritis, ERA) auf der Basis von GKV-Routinedaten. 2021.

44. WIG-2, InGef, Novartis Pharma GmbH. ABSCHLUSSBERICHT - Epidemiologie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), der juvenilen Psoriasis-Arthritis (JPsA) und der Enthesitis-assoziierte Arthritis (Enthesitis Related Arthritis, ERA) auf der Basis von GKV-Routinedaten. 2021.

45. Novartis Pharma GmbH. Kalkulationen zur Ermittlung der Zielpopulationen Enthesitis-assoziierte Arthritis und juvenile Psoriasis-Arthritis. 2022.

46. Thomschke S, Schulz M, Bätzing J. Epidemiologie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) in der ambulanten Versorgung – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten der Jahre 2009 bis 2015. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/10. Berlin 2018. 2018. Abrufbar unter: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=96>.
47. Luque Ramos A, Hoffmann F, Albrecht K, Klotsche J, Zink A, Minden K. Transition to adult rheumatology care is necessary to maintain DMARD therapy in young people with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):269-75.
48. von Koskull S, Truckenbrodt H, Holle R, Hormann A. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(10):940-5.
49. Kiessling U, Doring E, Listing J, Meincke J, Schontube M, Strangfeld A, Zink A. Incidence and prevalence of juvenile chronic arthritis in East Berlin 1980-88. *J Rheumatol.* 1998;25(9):1837-43.
50. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine.* 2014;81(2):112-7.
51. Tlustochowicz M, Sliwczynski A, Iltchev P, Brzozowska M, Sierocka A, Marczak M, Tlustochowicz W. Juvenile idiopathic arthritis morbidity rate in rural and urban areas of Poland 2008-2012. *Ann Agric Environ Med.* 2015;22(4):704-7.
52. Costello R, McDonagh J, Hyrich K, Humphreys J. Incidence and prevalence of Juvenile Idiopathic Arthritis in the United Kingdom 2000-2018: results from the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford).* 2021.
53. Cardoso I, Frederiksen P, Specht IO, Handel MN, Thorsteinsdottir F, Heitmann BL, Kristensen LE. Age and Sex Specific Trends in Incidence of Juvenile Idiopathic Arthritis in Danish Birth Cohorts from 1992 to 2002: A Nationwide Register Linkage Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(16).
54. Statistisches Bundesamt (Destatis). Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018). BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2). 2021. Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Ergebnis&levelid=1597914007306&acceptscookies=false#abreadcrumb>.
55. Klotsche J, Minden K. Treatment data in patients with jPsA and ERA in the NPRD (Deutsches Rheuma-Forschungszentrums). 2020.

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 3-26 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 3-18 bis Tabelle 3-26 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx [®])	Zielpopulation	kontinuierlich: abhängig vom Körpergewicht		
	< 50 kg	monatlich, s. c. 75 mg	12 ^c	1
	≥ 50 kg	monatlich, s. c. 150 mg	12 ^c	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab (z. B. Amgevita [®] oder Humira [®])	Zielpopulation	kontinuierlich: abhängig vom Körpergewicht		
	15 kg bis < 30 kg	alle zwei Wochen, s. c. 20 mg	26,07 ^d	1
	≥ 30 kg	alle zwei Wochen, s. c. 40 mg	26,07 ^d	1
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation	kontinuierlich:		
		zweimal wöchentlich s. c. 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu max. 25 mg pro Dosis)	104,29 ^d	1
		einmal wöchentlich, s. c. 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu max. 50 mg pro Dosis)	52,14 ^d	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
<p>a: Es werden nur die Behandlungsmodi während der Erhaltungstherapie dargestellt. Initialdosen, die einmalig bei einer Therapie mit Secukinumab und Adalimumab zu Therapiebeginn verabreicht werden, werden nicht dargestellt.</p> <p>b: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>c: Bei einer monatlichen Gabe ergeben sich für zwölf Monate im Jahr zwölf Behandlungen pro Jahr.</p> <p>d: Für ein Jahr mit 365 Tagen ergeben sich 52,14 Wochen pro Jahr, bei einmal wöchentlicher Behandlung also 52,14 Behandlungstage (365 Tage / 7 Tage = 52,14 Wochen = 52,14 Behandlungstage). Daraus ergeben sich bei zwei Behandlungen pro Woche 104,29 Behandlungstage (365 Tage / 7 Tage × 2 = 104,29 Behandlungstage). Bei zweiwöchentlicher Gabe ergeben sich 26,07 Behandlungstage (52,14 Wochen / 2 = 26,07 Behandlungstage).</p> <p>Quelle: (1-6)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 beschriebene Zielpopulation. Gemäß den G-BA-Beschlüssen und Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Secukinumab in den Indikationen Ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis bei Erwachsenen (Vorgangsnummern 2015-12-15-D-202 und 2020-09-01-D-578) werden initiale Induktionsschemata bei der Kostendarstellung nicht berücksichtigt, wenn es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration oder Dosisanpassung erforderlich ist (7-10). Da es sich bei der EAA um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt, werden in Abschnitt 3.3 nur anfallende Kosten der Erhaltungstherapie dargestellt und die Kosten der Induktionstherapien nicht berücksichtigt. Das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nicht zeitlich begrenzt, sodass jeweils keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird.

Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Die exakten Berechnungen können in der Excel-Tabelle zur Kostenberechnung der Behandlung der EAA nachvollzogen werden (6).

Secukinumab (Cosentyx®)

Cosentyx®, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt zur Behandlung der aktiven EAA bei Patienten ab sechs Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen (1, 2).

Gemäß der Fachinformation von Cosentyx® kann während der Erhaltungstherapie eine gewichtsspezifische Dosis verabreicht werden. Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg erhalten monatlich 75 mg subkutan. Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg erhalten monatlich 150 mg subkutan. In der Erhaltungstherapie wird daher jeweils von zwölf Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen.

Adalimumab (z. B. Amgevita®, Humira®)

Amgevita® bzw. Humira® sind indiziert zur Behandlung der aktiven EAA bei Patienten, die sechs Jahre und älter sind und die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (3, 4).

Gemäß den Fachinformationen von Amgevita[®] bzw. Humira[®] wird die empfohlene Dosis für Patienten mit EAA im Alter von 6 bis 17 Jahren während der Erhaltungstherapie anhand des Körpergewichtes bestimmt. Dabei erhalten Patienten bei einem Körpergewicht von 15 kg bis weniger als 30 kg 20 mg subkutan jede zweite Woche und Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg erhalten 40 mg subkutan jede zweite Woche. Unter der Annahme von 365 Tagen pro Jahr und sieben Tagen pro Woche wird während der Erhaltungstherapie daher von $365 \text{ Tage} / 14 \text{ Tage} = 26,07$ Behandlungen mit 20 mg bzw. 40 mg pro Patient und Jahr ausgegangen.

Etanercept (z. B. Enbrel[®])

Enbrel[®] ist indiziert zur Behandlung der EAA bei Jugendlichen ab dem Alter von zwölf Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen (5).

Gemäß der Fachinformation von Enbrel[®] beträgt die empfohlene Dosis entweder zweimal wöchentlich 0,4 mg/kg Körpergewicht subkutan (bis zu maximal 25 mg pro Dosis) mit einem Abstand von drei bis vier Tagen zwischen den Injektionen oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht subkutan (bis zu maximal 50 mg pro Dosis). Unter der Annahme von 365 Tagen pro Jahr und sieben Tagen pro Woche wird während der Erhaltungstherapie daher von $365 \text{ Tage} / 7 \text{ Tage} = 52,14$ Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen. Bei zweimal wöchentlicher Gabe ergeben sich $365 \text{ Tage} / 7 \text{ Tage} \times 2 = 104,29$ Behandlungen pro Patient und Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab (Cosentyx [®])	Zielpopulation	kontinuierlich: abhängig vom Körpergewicht	
	< 50 kg	monatlich, s. c. 75 mg	12 ^c
	≥ 50 kg	monatlich, s. c. 150 mg	12 ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Adalimumab (z. B. Amgevita [®] , Humira [®])	Zielpopulation	kontinuierlich: abhängig vom Körper- gewicht	
	15 kg bis < 30 kg	alle zwei Wochen, s. c. 20 mg	26,07 ^d
	≥ 30 kg	alle zwei Wochen, s. c. 40 mg	26,07 ^d
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation	kontinuierlich:	
		zweimal wöchentlich s. c. 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu max. 25 mg pro Dosis)	104,29 ^d
		einmal wöchentlich, s. c. 0,8 mg/kg Körper- gewicht (bis zu max. 50 mg pro Dosis)	52,14 ^d
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
<p>a: Es werden nur die Behandlungsmodi während der Erhaltungstherapie dargestellt. Initialdosen, die einmalig bei einer Therapie mit Secukinumab und Adalimumab zu Therapiebeginn verabreicht werden, werden nicht dargestellt.</p> <p>b: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>c: Bei einer monatlichen Gabe ergeben sich für zwölf Monate im Jahr zwölf Behandlungen pro Jahr.</p> <p>d: Für ein Jahr mit 365 Tagen ergeben sich 52,14 Wochen pro Jahr, bei einmal wöchentlicher Behandlung also 52,14 Behandlungstage ($365 \text{ Tage} / 7 \text{ Tage} = 52,14 \text{ Wochen} = 52,14 \text{ Behandlungstage}$). Daraus ergeben sich bei zwei Behandlungen pro Woche 104,29 Behandlungstage ($365 \text{ Tage} / 7 \text{ Tage} \times 2 = 104,29 \text{ Behandlungstage}$). Bei zweiwöchentlicher Gabe ergeben sich 26,07 Behandlungstage ($52,14 \text{ Wochen} / 2 = 26,07 \text{ Behandlungstage}$).</p> <p>Quelle: (1-6).</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: 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) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx [®])	Zielpopulation			
	< 50 kg	12	75 mg ^b	900 mg ^b
	≥ 50 kg	12	150 mg ^b	1.800 mg ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab (z. B. Amgevita [®] , Humira [®])	Zielpopulation			
	15 kg bis < 30 kg	26,07	20 mg ^c	521,43 mg
	≥ 30 kg	26,07	40 mg ^c	1.042,86 mg
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation			
	Zweimal wöchentlich	104,29	0,4 mg/kg ^d bis maximal 25 mg	2.607,14 mg
	Einmal wöchentlich	52,14	0,8 mg/kg ^d bis maximal 50 mg	2.607,14 mg
<p>a: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>b: Secukinumab wird gewichtsspezifisch verabreicht (siehe Abschnitt 3.3.1). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird im Folgenden eine Spanne von 75 mg bis 150 mg gewählt. Als untere Spanne wird eine Dosis von 75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg gewählt. Als obere Spanne wird eine</p>				

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) ^a
<p>Dosis von 150 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg gewählt.</p> <p>c: Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 30 kg erhalten 20 mg Adalimumab und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg erhalten 40 mg Adalimumab.</p> <p>d: Etanercept ist ab einem Alter von zwölf Jahren zugelassen. Ein zwölfjähriger Patient wiegt gemäß Mikrozensus im Durchschnitt 47,10 kg (11). Bei einem Durchschnittsgewicht von 47,10 kg wird eine Mindestmenge von 18,84 mg bzw. 37,68 mg Etanercept zur Herstellung einer Lösung benötigt ($0,4 \text{ mg/kg} \times 47,10 \text{ kg}$ bzw. $0,8 \text{ mg/kg} \times 47,10 \text{ kg}$). Da der Rest einer angefangenen Injektionslösung laut Fachinformation innerhalb von sechs Stunden verwendet werden muss und die verbleibenden 6,16 mg bzw. 12,32 mg im weiteren Therapieverlauf nicht weiterverwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden (5). Daher sind pro Behandlungstag eine Packung mit 25 mg (bei einer zweimal wöchentlichen Gabe von 0,4 mg/kg bis maximal 25 mg pro Dosis) bzw. zwei Packungen mit 25 mg (bei einer einmal wöchentlichen Gabe von 0,8 mg/kg bis maximal 50 mg pro Dosis) zu wählen. Es wird daher pro Behandlung immer ein Verbrauch von einer Packung mit 25 mg (an 104,29 Tagen) bzw. zwei Packungen mit je 25 mg (an 52,14 Behandlungstagen) berechnet. Wenn die maximale Einzeldosis von 50 mg erreicht wird (ab 62,5 kg bei einmal wöchentlicher Gabe), kann eine Fertigspritze / ein Fertigpen zu 50 mg eingesetzt werden.</p> <p>Quelle: (1-6).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der in Tabelle 3-20 genannten Arzneimittel wurde anhand der Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels ermittelt (1-5). Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr (Jahresverbrauch) wurde für alle Wirkstoffe die Anzahl an Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge multipliziert. Dabei wurden die jeweiligen Angaben der unteren und oberen Spannen berücksichtigt. Die exakten Berechnungen können der Excel-Tabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (6).

Für Secukinumab wird im Folgenden eine Spanne von 75 mg bis 150 mg gewählt. Als untere Spanne wird eine Dosis von 75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg gewählt. Als obere Spanne wird eine Dosis von 150 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg gewählt.

Für Adalimumab wird eine Spanne von 20 mg bis 40 mg gewählt. Als untere Grenze der Spanne wird eine Dosis von 20 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 30 kg gewählt und als obere Grenze der Spanne eine Dosis von 40 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg.

Etanercept ist ab einem Alter von zwölf Jahren zugelassen. Da die Dosierung von Etanercept gewichtsspezifisch pro kg Körpergewicht verabreicht wird, wurde zur Ermittlung der unteren Spanne jeweils mit einem Durchschnittsgewicht gerechnet. Zur Ermittlung des Durchschnittsgewichts von zwölfjährigen Kindern wurden die demographischen Angaben des Mikrozensus herangezogen. Ein zwölfjähriges Kind wiegt demnach im Durchschnitt 47,10 kg (11). Bei einem Durchschnittsgewicht von 47,10 kg wird eine Mindestmenge von 18,84 mg bzw. 37,68 mg Etanercept zur Herstellung einer Lösung benötigt ($0,4 \text{ mg/kg} \times 47,10 \text{ kg}$ bzw. $0,8 \text{ mg/kg} \times 47,10 \text{ kg}$). Da der Rest einer angebrochenen Injektionslösung laut Fachinformation innerhalb von sechs Stunden verwendet werden muss und die verbleibenden 6,16 mg bzw. 12,32 mg im weiteren Therapieverlauf nicht weiterverwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden (5). Daher sind pro Behandlungstag eine Packung mit 25 mg (bei einer zweimal wöchentlichen Gabe von 0,4 mg/kg bis maximal 25 mg pro Dosis) bzw. zwei Packungen mit 25 mg (bei einer einmal wöchentlichen Gabe von 0,8 mg/kg bis maximal 50 mg pro Dosis) zu wählen. Es wird daher pro Behandlung immer ein Verbrauch von einer Packung mit 25 mg (an 104,29 Tagen) bzw. zwei Packungen mit je 25 mg (an 52,14 Behandlungstagen) berechnet. Wenn die maximale Einzeldosis von 50 mg erreicht wird (ab 62,5 kg bei einmal wöchentlicher Gabe), kann eine Fertigspritze / ein Fertigpen zu 50 mg eingesetzt werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Secukinumab^a		
Cosentyx [®] 3 × 2 Fertigspritzen oder -pens mit Injektions- lösung à 150 mg	4.653,99	4.652,22 [1,77 ^a]
Cosentyx [®] 1 × 1 Fertigspritze mit Injektionslösung à 75 mg	406,37	404,60 [1,77 ^a]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Adalimumab		
Amgevita [®] 1 Fertigspritze mit Injektionslösung à 20 mg/0,4 ml	256,18	240,85 [1,77 ^a ; 13,56 ^b]
z. B. Humira [®] 6 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung à 40 mg/0,4 ml	2.859,17 ^d	2.857,40 [1,77 ^a]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Etanercept^d		
z. B. Enbrel [®] 24 Pulver und Lösungs- mittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 25 mg	2.859,17 ^d	2.857,40 [1,77 ^a]
z. B. Enbrel [®] 12 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung à 50 mg	2.859,17 ^d	2.857,40 [1,77 ^a]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 Euro pro Packung) b: Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V. c: Etanercept wird bis zu einem Körpergewicht von 62,5 kg gewichtsspezifisch verabreicht. Die gewichtsspezifische Dosis kann nicht mittels Fertigspritze oder -pen verabreicht werden, sodass für diese Dosis nur die Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ verwendet werden kann. Hierzu steht nur die gelistete Enbrel[®]-Packung zur Verfügung. Für 50 mg Etanercept wird beispielhaft ein Produkt angegeben. Da für diese Therapie die Festbeträge angegeben sind, besteht kein Unterschied zu anderen Produkten. d: Festbetrag Quelle: (12)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe online (Stand: 01.07.2022) entnommen (12).

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung sowie den Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerabschlag für patentgeschützte Arzneimittel) (12).

Für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (generische Festbetragsarzneimittel) fällt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V ein Herstellerabschlag in Höhe von 6 % an. Entsprechend der aktuellen Marktsituation wird dieser Rabatt jedoch nur abgezogen, wenn die Medikamente im ABDA-Artikelstamm der Lauer-Taxe aufgeführt werden (12).

In Tabelle 3-21 werden jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien dargestellt. Eine Auflistung aller in Deutschland verfügbaren Packungen und Berechnungen zur Bestimmung der jeweils wirtschaftlichsten Packungsgröße befinden sich in der Excel-Tabelle zur Kostenberechnung (6).

Die Kosten für eine Therapie mit 75 mg Secukinumab werden basierend auf der Packung „Cosentyx® 1 × 1 Fertigspritze mit Injektionslösung à 75 mg“ berechnet, die Kosten für die Therapie mit 150 mg Secukinumab basierend auf der Packung „Cosentyx® 3 × 2 Fertigspritzen mit Injektionslösung à 150 mg“.

Die Kosten für eine Therapie mit 20 mg Adalimumab werden basierend auf der Packung „Amgevita® 1 × 1 Fertigspritze mit Injektionslösung à 20 mg/0,4 ml“ berechnet, die Kosten für die Therapie mit 40 mg Adalimumab basierend auf den Festbeträgen.

Die Dosierung von Etanercept basiert auf dem Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen. Bei Patienten mit einem Gewicht unter 62,5 kg sollte unter Verwendung der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ die genaue Dosis auf mg/kg-Basis (0,4 mg/kg Körpergewicht bei zweimal wöchentlicher Gabe bzw. 0,8 mg/kg Körpergewicht bei einmal wöchentlicher Gabe) festgelegt werden. Die Maximaldosis pro Gabe ist auf 25 mg (zweimal wöchentliche Gabe) bzw. 50 mg (einmal wöchentliche Gabe) festgesetzt. Diese wird ab einem Gewicht von 62,5 kg erreicht. Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von $\geq 62,5$ kg stehen für die einmal wöchentliche Behandlung daher alternativ auch Fertigspritzen oder -pens mit einer festen Dosis von 50 mg zur Verfügung (5). Die Kosten für die Therapie mit Etanercept werden basierend auf den Festbeträgen berechnet.

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 3-22 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Etanercept (z. B. Enbrel®)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen	1 × pro Jahr	1
	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1 × pro Jahr	1
<p>a: Behandlungen vor Therapiebeginn oder die einmalig während der Induktionstherapie anfallen, werden nicht berücksichtigt, da es sich bei der Enthesitis-assoziierten Arthritis um eine chronische Erkrankung handelt. Das Gleiche gilt für Untersuchungen, die nach Therapieende anfallen, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann.</p> <p>Quelle: (1-5)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen (1-5). Behandlungen vor Therapiebeginn oder die einmalig während der Induktionstherapie anfallen, werden nicht berücksichtigt, da es sich bei der EAA um eine chronische Erkrankung handelt. Das Gleiche gilt für Untersuchungen, die nach Therapieende anfallen, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann. Da die einzelnen Fachinformationen teilweise Unterschiede in den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zeigen, wurde eine detaillierte Auflistung der unterschiedlichen Leistungen erstellt.

Secukinumab (Cosentyx®)

Für Secukinumab fallen während der Erhaltungstherapie keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen an (1, 2).

Adalimumab (z. B. Amgevita® oder Humira®)

Gemäß der Fachinformation von Amgevita® oder Humira® müssen Patienten während einer Behandlung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, engmaschig überwacht werden. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Patient und Jahr ausgegangen.

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte, sollten während der Behandlung auf das Vorliegen von nicht melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Patient und Jahr ausgegangen (3, 4).

Etanercept (z. B. Enbrel®)

Gemäß der Fachinformation von Enbrel® sollten Patienten während einer Behandlung auf Infektionen hin untersucht werden. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Patient und Jahr ausgegangen.

Für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, werden zudem regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Patient und Jahr ausgegangen (5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Untersuchung auf Infektionen ^a	
Tuberkulose:	
Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma-Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (EBM-GOP: 32670)	58,00
Röntgen-Thoraxaufnahme (EBM-GOP: 34241)	16,45
Hepatitis:	
HBs-Antigen (EBM-GOP: 32781)	5,50
Anti-HBs-Antikörper (EBM-GOP: 32617) ^b	5,50
Anti-HBc-Antikörper (EBM-GOP: 32614)	5,90
HBV-DNA (EBM-GOP: 32823) ^c	89,50
	Summe: 180,85
Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen:	
Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM-GOP: 01745)	28,50
<p>a: Die zusätzlichen GKV-Leistungen zur Untersuchung auf Infektionen wurden analog zum Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren zu Secukinumab im Anwendungsgebiet der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen dargestellt (13).</p> <p>b: Nur wenn HBs-Antigen negativ und Anti-HBc-Antikörper positiv.</p> <p>c: Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.</p> <p>Quelle: (1-5, 14).</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen (1-5). Die Angaben zu den Kosten der jeweiligen GKV-Leistung stammen aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit einem Orientierungspunktwert in Höhe von 11,2662 Cent je Punkt für das Jahr 2022 (14, 15).

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^a	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab ^b (Cosentyx [®])	Nicht zutreffend. Bei einer Behandlung mit Secukinumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab (z. B. Amgevita [®] oder Humira [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	180,85 (180,85 € × 1 Behandlung)
	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsunter- suchungen	28,50 (28,50 € × 1 Behandlung)
Summe Adalimumab (Amgevita[®] oder Humira[®]):			209,35
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen	180,85 (180,85 € × 1 Behandlung)
	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsunter- suchungen	28,50 (28,50 € × 1 Behandlung)
Summe Etanercept (z. B. Enbrel[®]):			209,35
<p>a: Behandlungen vor Therapiebeginn oder Behandlungen, die einmalig während der Induktionstherapie anfallen, werden nicht berücksichtigt, da es sich bei der EAA um eine chronische Erkrankung handelt. Das Gleiche gilt für Untersuchungen, die nach Therapieende anfallen, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann.</p> <p>b: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>Quelle: (6)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 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.

Berechnungen der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr

In der folgenden Tabelle 3-25 werden zunächst die Berechnungen der Arzneimittelkosten dargestellt. Eingangs wurde aus dem jeweiligen Jahresverbrauch an Wirkstoff der Jahresverbrauch an Packungen pro Patient und Jahr ermittelt. Dazu wurde der Jahresverbrauch an Wirkstoff durch die Gesamtwirkstoffmenge der jeweils wirtschaftlichsten Packung dividiert. Der Jahresverbrauch an Packungen wurde anschließend mit den Kosten der wirtschaftlichsten Packung (nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert (zu Angaben zur wirtschaftlichsten Packung siehe auch Abschnitt 3.3.3).

Tabelle 3-25: Arzneimittelkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien (pro Patient und Jahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in € ^a
Zu bewertendes Arzneimittel^b			
Secukinumab 75 mg (Cosentyx [®])	900 mg	12 [900 mg / (1 à 75 mg)]	4.855,20 [12 × 404,60]
Secukinumab 150 mg (Cosentyx [®])	1.800 mg	2 [1.800 mg / (3 × 2 à 150 mg)]	9304,44 [2 × 4.652,22]
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Adalimumab 20 mg (Amgevita [®])	521,43 mg	26,07 [521,43 mg / (1 à 20 mg)]	6.279,30 [26,07 × 240,85]
Adalimumab 40 mg (Humira [®])	1.042,86 mg	4,35 [1.042,86 mg / (6 à 40 mg)]	12.416,08 [4,35 × 2.857,40]
Etanercept 0,4 mg/kg (1 × 25 mg) (z. B. Enbrel [®])	2.607,14 mg ^b	4,35 [2.607,14 mg / (24 à 25 mg)]	12.416,08 [4,35 × 2.857,40]
Etanercept 25 mg (1 × 25 mg) (z. B. Enbrel [®])	2.607,14 mg ^b	4,35 [2.607,14 mg / (24 à 25 mg)]	12.416,08 [4,35 × 2.857,40]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in € ^a
Etanercept 0,8 mg/kg (2 × 25 mg) (z. B. Enbrel [®])	2.607,14 mg ^b	4,35 [2.607,14 mg / (24 à 25 mg)]	12.416,08 [4,35 × 2.857,40]
Etanercept 50 mg (1 × 50 mg) (z. B. Enbrel [®])	2.607,14 mg ^b	4,35 [2.607,14 mg / (12 à 50 mg)]	12.416,08 [4,35 × 2.857,40]

a: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

b: Bei einem Durchschnittsgewicht von 47,1 kg wird eine Mindestmenge von 18,84 mg bzw. 37,68 mg Etanercept zur Herstellung einer Lösung benötigt (0,4 mg/kg × 47,10 kg bzw. 0,8 mg/kg × 47,10 kg). Da der Rest einer angebrochenen Injektionslösung laut Fachinformation innerhalb von sechs Stunden verwendet werden muss und die verbleibenden 6,16 mg bzw. 12,32 mg im weiteren Therapieverlauf nicht weiterverwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden (5). Daher sind pro Behandlungstag eine Packung mit 25 mg (bei einer zweimal wöchentlichen Gabe von 0,4 mg/kg bis maximal 25 mg pro Dosis) bzw. zwei Packungen mit 25 mg (bei einer einmal wöchentlichen Gabe von 0,8 mg/kg bis maximal 50 mg pro Dosis) zu wählen. Es wird daher pro Behandlung immer ein Verbrauch von einer Packung mit 25 mg (an 104,29 Tagen) bzw. zwei Packungen mit je 25 mg (an 52,14 Behandlungstagen) berechnet. Wenn die maximale Einzeldosis von 50 mg erreicht wird (ab 62,5 kg bei einmal wöchentlicher Gabe), kann eine Fertigspritze / ein Fertigpen zu 50 mg eingesetzt werden.

Quelle: (6)

Bei einer Therapie mit Etanercept benötigen Kinder und Jugendliche gemäß Fachinformation eine zweimal wöchentliche Dosis von 0,4 mg/kg Körpergewicht bis maximal 25 mg pro Gabe (d. h. 18,84 mg bis 25 mg pro Gabe) oder eine einmal wöchentlich verabreichte Dosis von 0,8 mg/kg Körpergewicht bis maximal 50 mg pro Gabe (d. h. 37,68 mg bis 50 mg), jeweils ausgehend von einem Mindestkörpergewicht von 47,1 kg für Kinder ab zwölf Jahren (5). Um diese verabreichen zu können, muss die Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ verwendet werden. Hierzu steht nur die in Abschnitt 3.3.3 gelistete Enbrel[®]-Packung mit jeweils 25 mg Etanercept pro Einheit zur Verfügung, wovon pro Gabe 1 × 25 mg (bei Verabreichung zweimal pro Woche) oder 2 × 25 mg (bei Verabreichung einmal pro Woche) benötigt werden und entsprechend mit Verwurf gerechnet werden muss. Patienten mit einem Körpergewicht von $\geq 62,5$ kg können die Dosis mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis (1 × 50 mg) erhalten.

Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr

In Tabelle 3-26 werden anschließend die gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr dargestellt, die sich aus der Summe der Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten sonstiger GKV-Leistungen zusammensetzen. Die exakten Berechnungen können der Excel-Tabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (6).

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel^b					
Secukinumab 75 mg (Cosentyx [®])	Zielpopulation < 50 kg	4.855,20	0	0	4.855,20
Secukinumab 150 mg (Cosentyx [®])	Zielpopulation ≥ 50 kg	9.304,44	0	0	9.304,44
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Adalimumab 20 mg (Amgevita [®])	Zielpopulation 15 bis < 30 kg	6.279,30	209,35	0	6.488,65
Adalimumab 40 mg (z. B. Humira [®])	Zielpopulation ≥ 30 kg	12.416,08	209,35	0	12.625,43
Etanercept 0,4 mg/kg (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation, zweimal wöchentliche Gabe	12.416,08	209,35	0	12.625,43
Etanercept 25 mg (1 × 25 mg) (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation, zweimal wöchentliche Gabe	12.416,08	209,35	0	12.625,43
Etanercept 0,8 mg/kg (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation, einmal wöchentliche Gabe	12.416,08	209,35	0	12.625,43
Etanercept 50 mg (1 × 50 mg) (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation, einmal wöchentliche Gabe	12.416,08	209,35	0	12.625,43
a: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Quelle: (6)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen basieren auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Die ermittelte Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation beträgt insgesamt 268 (243 – 293).

Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass neben dem zu bewertenden Arzneimittel weitere Arzneimittel für die betrachtete Indikation zur Verfügung stehen. Mehrere Präparate sind bereits im Versorgungsalltag etabliert. Ärzten stehen seit mehreren Jahren direkte Konkurrenzprodukte zur Verfügung, darunter die Biologika Adalimumab und Etanercept (3, 5). Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der in der Realität behandelten Patienten mit Secukinumab kleiner ist als die Zielpopulation.

Patientengruppen mit Kontraindikationen

Basierend auf der deutschen Fachinformation sind Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff Secukinumab oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion (z. B. eine aktive Tuberkulose) kontraindiziert (1, 2).

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

Therapieabbrüche

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

Patientenpräferenz

Die patientenrelevanten Therapieziele bei der Behandlung der EAA bestehen in einer möglichst umfassenden Symptombefreiung und einer Verbesserung der Lebensqualität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. In der Studie CAIN457F2304 berichteten 45,3 % der Patienten mit EAA von einer Verbesserung des Gesundheitszustands unter einer Therapie mit Secukinumab. Da keine vergleichenden Daten vorliegen, kann die Präferenz der Patienten nicht abgeschätzt werden.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Eine Behandlung mit konventionell systemischen Therapien und Biologika erfolgt sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich. Angesichts der üblichen Symptomatik der EAA wird davon ausgegangen, dass die Behandlung überwiegend ambulant erfolgt.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der Arzneimittel in Abschnitt 3.3.1 und 3.3.2 basieren auf den jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien. Zur Ermittlung des Durchschnittsgewichts von zwölfjährigen Kindern wurden die demographischen Angaben des Mikrozensus herangezogen.

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Abschnitt 3.3.3 sind die Angaben zu Preisen und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten in der Lauer-Taxe online (Stand: 01.07.2022).

Die Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 stammen aus den Gebührenordnungspositionen aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab der KBV (Fassung 3. Quartal 2022) mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 11,2662 Cent je Punkt für das Jahr 2022.

Bei Annahmen zur Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils für Secukinumab (Abschnitt 3.3.6) in der Zielindikation handelt es sich um Novartis-internen Annahmen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Novartis Pharma. Fachinformation Cosentyx 150 mg / 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Cosentyx 150 mg / 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 06/2022). 2022.
2. Novartis Pharma. Fachinformation Cosentyx 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 06/2022). 2022.
3. Amgen. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Amgevita 20mg/40mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Amgevita 40mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 12/2021). 2021.
4. AbbVie. Fachinformation Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 06/2021). 2021.
5. Pfizer. Fachinformation Enbrel 25 mg (Stand 05/2021). 2021.
6. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Secukinumab und die zweckmäßigen Vergleichstherapien bei Patienten mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis (Stand: 01.07.2022). 2022.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) (Vorgangsnummer: 2015-12-15-D-202). 2016. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2602/2016-06-02_AM-RL-XII_Secukinumab-nAWG_D-202_BAnz.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) (Vorgangsnummer: 2015-12-15-D-202). 2016. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3798/2016-06-02_AM-RL-XII_Secukinumab-nAWG_D-202_TrG.pdf.
9. 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 (neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis) 2021. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4712/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-578_BAnz.pdf.
10. 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

Secukinumab (neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis). 2021. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7321/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-578_TrG.pdf.

11. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2017. Abrufbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=21129623&p_sprache=D&p_he lp=4&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.

12. Lauer Fischer GmbH. Lauer-Taxe Online (Stand: 01.07.2022). 2022. Abrufbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis, ≥ 6 bis < 18 Jahre). 2021. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7317/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-577_TrG.pdf.

14. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 3. Quartal 2022). 2022. Abrufbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2022.pdf.

15. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Honorarverhandlungen für 2022 nach zähem Ringen beendet – Orientierungswert steigt um 1,275 Prozent. 2021. Abrufbar unter: https://www.kbv.de/html/1150_54381.php.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation (Stand: 06/2022) von Cosentyx[®] entnommen (1, 2).

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fachinformation von Cosentyx[®] weist keine besonderen Anforderungen auf.

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

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

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Cosentyx[®] Fertigspritzen bzw. Fertigpens sind im Kühlschrank zu lagern (2° C – 8° C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritzen bzw. -pens in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

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

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

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

Cosentyx[®] ist als subkutane Injektion anzuwenden. Eine Injektion in Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, sollte wenn möglich vermieden werden. Fertigspritze und -pen dürfen nicht geschüttelt werden.

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

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

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

Gegenanzeigen

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

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

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Rückverfolgbarkeit

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

Infektionen

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

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

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

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

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

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

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Personen mit Latexempfindlichkeit

Die abnehmbare Nadelschutzkappe der Cosentyx[®] 75 mg bzw. 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze und der Cosentyx[®] 75 mg bzw. 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen enthält ein Naturlatex-Derivat. In der abnehmbaren Nadelschutzkappe wurde bislang kein Naturlatex nachgewiesen. Die Anwendung von Cosentyx[®] 75 mg bzw. 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze und Cosentyx[®] 75 mg bzw. 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen bei latexempfindlichen Personen wurde jedoch nicht untersucht und es besteht daher ein potenzielles Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen, die nicht vollständig ausgeschlossen werden können.

Impfungen

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Secukinumab angewendet werden.

Patienten unter Behandlung mit Secukinumab können gleichzeitig mit inaktivierten Impfstoffen oder Totimpfstoffen geimpft werden. In einer Studie war nach Meningokokken-Impfung und

Impfung mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff ein ähnlicher Anteil von mit 150 mg Secukinumab bzw. mit Placebo behandelten gesunden Probanden in der Lage, eine angemessene Immunantwort in Form eines mindestens vierfachen Anstiegs der Antikörpertiter gegen die Meningokokken- und Influenza-Impfstoffe aufzubauen. Die Daten deuten darauf hin, dass Secukinumab die humorale Immunantwort auf die Meningokokken- bzw. Influenza-Impfstoffe nicht unterdrückt.

Vor Beginn der Therapie mit Cosentyx® wird empfohlen, dass pädiatrische Patienten alle altersgemäßen Impfungen gemäß der aktuellen Impfrichtlinien erhalten.

Gleichzeitige immunsuppressive Therapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Secukinumab in Kombination mit Immunsuppressiva (einschließlich Biologika) oder einer Phototherapie wurden in Psoriasis-Studien nicht untersucht. Secukinumab wurde in Arthritis-Studien (einschließlich bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis) gleichzeitig mit Methotrexat (MTX), Sulfasalazin und/oder Kortikosteroiden verabreicht. Bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen Immunsuppressiva und Secukinumab ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.5 Fachinformation).

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx® bei Kindern mit Plaque-Psoriasis und mit den Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), EAA und JPsA, im Alter von unter sechs Jahren ist nicht erwiesen.

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

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

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

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollen während und über mindestens 20 Wochen nach der Behandlung mit Secukinumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Zur Anwendung von Cosentyx® bei schwangeren Patientinnen liegen keine ausreichenden Daten vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Secukinumab in der Schwangerschaft vermieden werden.

Es ist nicht bekannt, ob Secukinumab in die Muttermilch übergeht. Immunglobuline gehen in die Muttermilch über, und es ist nicht bekannt, ob Secukinumab nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Aufgrund der Möglichkeit von unerwünschten Reaktionen bei gestillten

Kindern, muss die Entscheidung, ob das Stillen während und bis zu 20 Wochen nach der Behandlung eingestellt wird oder die Secukinumab-Therapie abgebrochen wird, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau getroffen werden.

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

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Im Falle einer Überdosierung wird zu einer Überwachung des Patienten auf Zeichen oder Symptome von unerwünschten Wirkungen sowie zur sofortigen Einleitung einer geeigneten symptomatischen Behandlung geraten.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Secukinumab angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4 Fachinformation).

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

Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet, wenn Secukinumab gleichzeitig mit Methotrexat (MTX) und/oder Kortikosteroiden in Arthritis-Studien (einschließlich bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und axialer Spondyloarthritis) angewendet wurde.

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

Nicht zutreffend, da keine Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identifiziert wurden.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Cosentyx® ist verschreibungspflichtig (3).

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

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

Nicht zutreffend, da keine Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identifiziert wurden.

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

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

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

Risk-Management-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Fallen die Vorlagen eines Periodic Safety Update Reports (PSUR) und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

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

Nicht zutreffend, da keine Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identifiziert wurden.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU Safety Risk Management Plan beschrieben (4).

Spezifische Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Cosentyx® in Bezug auf die im RMP genannten Sicherheitsaspekte sind in die Fachinformation aufzunehmen (Abschnitt 3.4.1). Die relevanten Abschnitte sind in Tabelle 3-27 aufgeführt.

Tabelle 3-27: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>(siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>In klinischen Studien wurde keine erhöhte Anfälligkeit für Tuberkulose festgestellt. Secukinumab sollte bei Patienten mit aktiver Tuberkulose jedoch nicht angewendet werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist vor Beginn einer Behandlung mit Secukinumab eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Infektionen</u></p> <p>In den placebokontrollierten Phasen der klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis (Behandlung von insgesamt 1.382 Patienten mit Secukinumab und 694 Patienten mit Placebo über bis zu zwölf Wochen) wurde bei 28,7 % der Patienten unter Secukinumab im Vergleich zu 18,9 % der Patienten unter Placebo von Infektionen berichtet. Bei den meisten Infektionen handelte es sich um nicht-schwerwiegende und leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege wie Nasopharyngitis, die kein Absetzen der Behandlung erforderten. Es wurde eine Zunahme von mukosalen oder kutanen Candidosen verzeichnet, was in Einklang mit dem Wirkmechanismus steht, doch handelte es sich um leichte bis mittelschwere, nicht-schwerwiegende Fälle, die auf eine Standardbehandlung ansprachen und kein Absetzen der Behandlung erforderten. Schwerwiegende Infektionen traten bei 0,14 % der Patienten unter Secukinumab und bei 0,3 % der Patienten unter Placebo auf (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Über die gesamte Behandlungsphase hinweg (insgesamt 3.430 mit Secukinumab behandelte Patienten, die meisten von ihnen über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen) wurde bei 47,5 % der Patienten unter Secukinumab über Infektionen berichtet (0,9 pro Patientenbeobachtungsjahr). Schwerwiegende Infektionen traten bei 1,2 % der Patienten unter Secukinumab auf (0,015 pro Patientenbeobachtungsjahr).</p> <p>Die in klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis und axialen Spondylitis (ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis) beobachteten Infektionsraten waren vergleichbar mit denen, die in den Studien zur Psoriasis beobachtet wurden.</p>
Überempfindlichkeit	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen</p> <p>Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u></p> <p>In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Secukinumab in seltenen Fällen anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Falls es zu anaphylaktischen oder sonstigen schwerwiegenden allergischen Reaktionen kommt, sollte die Behandlung mit Secukinumab sofort beendet und geeignete Therapiemaßnahmen sollten eingeleitet werden.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen <u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u></p> <p>In klinischen Studien wurden Urtikaria sowie seltene Fälle von anaphylaktischen Reaktionen gegen Secukinumab beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.4).</p>
Wichtige potenzielle Risiken		
Maligne und unspezifizierte Tumoren	Für Patienten mit einer Secukinumab-Behandlung sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich.	Keine Angaben.
Schwere kardiale Komplikationen	Für Patienten mit einer Secukinumab-Behandlung sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich.	Keine Angaben.
Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion	Es sind keine speziellen Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	Keine Angaben.
Suizidgedanken und Suizidverhalten	Für Patienten mit einer Secukinumab-Behandlung sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich.	Keine Angaben.
Wichtige fehlende Informationen		
Fetale Exposition in utero	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <u>Schwangerschaft</u></p> <p>Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Secukinumab bei Schwangeren vor.</p> <p>Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cosentyx in der Schwangerschaft vermieden werden.</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Langzeitdaten zu Sicherheit	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	Keine Angaben.

Die Informationsbereitstellung über Sicherheitsbedenken und die Maßnahmen zur Reduktion stellen für Ärzte und/oder Patienten ein wichtiges Instrument der Risikominimierung dar. Für Secukinumab beinhaltet dies Informationen, die in die Fachinformation aufgenommen wurden und in der Packungsbeilage enthalten sind (Routine-Risikominimierung).

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

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

Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten umfassen ein Register mit einer geplanten Fallzahl von 3.000 Patienten und einer Beobachtungsdauer von acht Jahren. Dies dient der Erfassung insbesondere von Malignitäten, Suizidgedanken und Suizidverhalten sowie von Langzeitsicherheitsdaten bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (einschließlich Psoriasis-Arthritis), die mit Secukinumab im Versorgungsalltag behandelt werden.

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

Nicht zutreffend, da keine Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identifiziert wurden.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen (1, 2).

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

Nicht zutreffend, da keine Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identifiziert wurden.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuelle Fachinformation zu Cosentyx® (Stand: 06/2022) (1, 2), der EPAR inklusive Annexe I und IIB sowie IID (3, 5) und der EU-RMP (Stand: 03/2022) (4) verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Novartis Pharma. Fachinformation Cosentyx 150 mg / 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Cosentyx 150 mg / 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 06/2022). 2022.
2. Novartis Pharma. Fachinformation Cosentyx 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 06/2022). 2022.
3. European Medicines Agency (EMA). Cosentyx: EPAR - Product Information. 2022. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_de.pdf.
4. Novartis. EU Safety Risk Management Plan (Secukinumab) Version 10.2. 2022.
5. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report: Cosentyx. 2022.

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 3-28 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 3-28 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 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information der Fachinformation: 06/2022 (1, 2)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28, 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 3-28 bei.

Nicht zutreffend.

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

EBM Stand: 3. Quartal 2022 (3)

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Novartis Pharma. Fachinformation Cosentyx 150 mg / 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Cosentyx 150 mg / 300 mg Injektionslösung in einem Fertigen (Stand: 06/2022). 2022.
2. Novartis Pharma. Fachinformation Cosentyx 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 06/2022). 2022.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 3. Quartal 2022). 2022. Abrufbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2022.pdf.