

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Secukinumab (Cosentyx®)*

Novartis Pharma GmbH

### **Modul 3 G**

*Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-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
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	70
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	71
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	72
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	76
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	77
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	78

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klinische Merkmale der JPsA (6).....	14
Tabelle 3-2: Bewertung der Krankheitsaktivität der JPsA anhand des cJADAS-10 (1, 18)....	18
Tabelle 3-3: Zugelassene Systemtherapien für die Behandlung der aktiven JPsA 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).....	24
Tabelle 3-5: Prävalenz der JIA in Deutschland (Ergebnisse aus der vorhandenen Literatur) .	25
Tabelle 3-6: Prävalenz der JIA im Jahr 2018 in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse).....	27
Tabelle 3-7: Inzidenz der JIA im Jahr 2018 in Deutschland (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse; Alter 6 bis < 18 Jahre).....	28
Tabelle 3-8: Inzidenz der JIA im Jahr 2018 in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse).....	29
Tabelle 3-9: Prävalenz und Inzidenz der JIA in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2018....	30
Tabelle 3-10: Fünf-Jahres-Prognose für die Prävalenz und Inzidenz der JIA in Deutschland.....	31
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-12: Prävalenz der JIA im Jahr 2018 in der GKV / in Deutschland.....	33
Tabelle 3-13: Prävalenz der JPsA im Jahr 2018 in der GKV / in Deutschland .....	34
Tabelle 3-14: Prävalenz der aktiven JPsA im Jahr 2018 in der GKV / in Deutschland.....	35
Tabelle 3-15: Prävalenz der aktiven JPsA mit unzureichendem Ansprechen auf NSAR und DMARDs im Jahr 2018 in der GKV / in Deutschland .....	36
Tabelle 3-16: Prävalenz der aktiven JPsA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien im Jahr 2022 in der GKV / in Deutschland .....	37
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	56
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	57
Tabelle 3-25: Arzneimittelkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien (pro Patient und Jahr) .....	58
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	60
Tabelle 3-27: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung .....	72
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	77

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der Berechnungsschritte zur Ermittlung der Größe der Zielpopulation .....	33

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.
ACR	American College of Rheumatology
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANA	Antinukleäre Antikörper
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
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
DMARDs	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs [ <i>Krankheitsmodifizierende Antirheumatika</i> ]
EAA	Enthesitis-assoziierte Arthritis
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
Embase	Excerpta Medica Database
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensionen
ESAT-6	Early Secreted Antigenic Target 6
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEP	Gute Epidemiologische Praxis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
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
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IU	International Unit
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JCA	Juvenile chronische Arthritis [ <i>Internationale Einheit</i> ]
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
MTX	Methotrexat
n	Anzahl der Patienten
NF-κB	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PGA	Physician Global Assessment [ <i>Gesambewertung durch den Arzt</i> ]
PsA	Psoriasis-Arthritis
PSUR	Periodic Safety Update Report [ <i>Periodischer Sicherheitsbericht</i> ]
Q	Quartal
RANKL	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand
RMP	Risk-Management-Plan
S2k	S2-Leitlinie (konsensbasiert)
s. c.	subcutaneous [ <i>subkutan</i> ]
SGB	Sozialgesetzbuch
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<sup>®</sup>), allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis (JPsA) bei Patienten ab einem Alter von 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 der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator für Patienten ab zwei Jahren angesehen wird (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 JPsA fand am 8. Mai 2019 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema ‚Zweckmäßige Vergleichstherapie‘ statt (Vorgangsnummer 2019-B-046). Diese wurde vom G-BA in diesem Gespräch wie folgt festgelegt (3):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, zur Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab einem Alter von zwei Jahren, die nur unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben, ist

eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Die Zulassung des Arzneimittels ist zu berücksichtigen.“

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

„Zur Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten, bei denen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) nur unzureichend angesprochen haben, ist der TNF-alpha-Inhibitor Etanercept zugelassen. Die Zulassung erfolgte zur Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von zwölf Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes wird im vorliegenden Anwendungsgebiet der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator für Patienten ab zwei Jahren angesehen. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.“

Der Wortlaut des Anwendungsgebiets gemäß erteilter Zulassung unterscheidet sich vom Wortlaut aus der Beratung. Im Beratungsgespräch war das Anwendungsgebiet definiert als Behandlung von Patienten mit aktiver JPsA, „die nur unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben“. Im nun zugelassenen Anwendungsgebiet wird die Population definiert als Patienten: „deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen“. Dabei wird in diesem Zusammenhang auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation verwiesen. Hier wird entsprechend der Einschlusskriterien der pivotalen Studie die konventionelle Therapie spezifiziert als eine Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs). Die Patientenpopulationen, die sich aus beiden Formulierungen ergeben, sind daher identisch. Die im Beratungsgespräch festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie kann daher auf den neuen Wortlaut des Anwendungsgebiets übertragen werden. Außerdem unterscheidet sich das Alter der Patientenpopulation zwischen dem zugelassenen Anwendungsgebiet (Patienten ab einem Alter von sechs Jahren) und dem Anwendungsgebiet in der Beratung (Patienten ab einem Alter von zwei Jahren). Auch hieraus ergeben sich keine Änderungen für die zweckmäßigen Vergleichstherapie.

*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-046).

### 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-046. 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 JPsA 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 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 JPsA spezifiziert.

#### ***Symptomatik, Krankheitsverlauf und Komorbiditäten***

Prinzipiell kann die JPsA als pädiatrisches Pendant der Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Erwachsenen angesehen werden. Grundsätzlich scheint es zwei Ausprägungen zu geben, die

sich anhand der Arthritis unterscheiden lassen in eine Form, die einer oligoartikulären Arthritis ähnelt, sowie in eine Form, die eher einer Spondyloarthritis ähnelt (3).

In etwa 70 % der Fälle beginnt die Erkrankung im Kindergarten- bzw. Schulalter (> 4 Jahre) (4). Das Erkrankungsbild ist heterogen. Typische Merkmale sind die psoriatischen Hautläsionen, Nagelveränderungen (Tüpfelungen und Onycholysen), Arthritis, Daktylitis, Enthesitis und Uveitis (Tabelle 3-1). In etwa der Hälfte der Fälle manifestiert sich zunächst eine Psoriasis, bei etwa 20 bis 50 % der Patienten geht die Arthritis der Psoriasis voraus (3, 5). In der Regel zeigt sich zunächst ein oligoartikulärer Befall, aus dem sich eine Polyarthritiden entwickeln kann. Ein polyartikulärer Beginn ist mit 10 bis 20 % der Fälle seltener (5, 6). Generell entwickeln 15 % der Patienten innerhalb der ersten fünf Erkrankungsjahre eine Enthesitis, 30 % eine Daktylitis und 10 % eine Uveitis (6). Im Vergleich zu anderen Formen der JIA sind bei der JPsA etwa doppelt so oft die Handgelenke und die kleinen Gelenke der Hände und Füße beteiligt. Auch eine Daktylitis zeigt sich vermehrt bei JPsA (7).

Tabelle 3-1: Klinische Merkmale der JPsA (6)

Klinisches Merkmal	Beschreibung	Symptomatik
Psoriasis	Schuppenflechte	Gerötete, schuppige Haut, oft mit starkem Juckreiz
Nageldystrophie	Strukturveränderungen der Nägel mit Substanzdefekten (Tüpfelnägel) oder Ablösung der Nagelplatte (Onycholyse)	Eindellungen in der Nagelplatte bzw. Weißfärbung des abgelösten Nagelbereichs
Arthritis	Entzündung der peripheren Gelenke, ggf. auch axiale Beteiligung; oligoartikulär ( $\leq 4$ Gelenke betroffen) oder polyartikulär ( $> 4$ Gelenke betroffen)	Schmerzen, Schwellung und Steifheit betroffenen Gelenke, bei Beteiligung der axialen Gelenke als Rückenschmerz oder Gesäßschmerzen. Alternierende Schmerzen der linken oder rechten Gesäßhälfte sind ein Hinweis auf eine Sakroilitis.
Daktylitis	Diffuse „wurstförmige“ Schwellung der Finger oder Zehen über die Gelenkkapsel hinaus	Schmerzen, Schwellung und Steifheit der betroffenen Finger und Zehen
Enthesitis	Entzündung der Sehnen- und Bandansätze an den Knochen	Schmerzen und Druckempfindlichkeit der betroffenen Stellen; je nach Lokalisation auch als Rückenschmerzen oder Gesäßschmerzen
Uveitis	Entzündung der Uvea	Akute Augenschmerzen, Rötung, Photophobie; oft plötzlich einsetzend

Die Erkrankungsverläufe können sich je nach Manifestationsalter unterscheiden. Auf Basis einer Erhebung der Daten von 361 Patienten mit JPsA konnten zwei unterschiedliche Verläufe festgestellt werden: In der Gruppe der Patienten mit einem frühen Erkrankungsbeginn ( $\leq 4$  Jahre) waren häufiger eine Daktylitis und eine Uveitis zu beobachten. Bei Patienten mit späterem Erkrankungsbeginn ( $> 4$  Jahre) waren Enthesitis, axiale Gelenkbeteiligung mit Sakroiliitis und Psoriasis häufiger (4).

Bei etwa der Hälfte der Patienten werden außerdem antinukleäre Antikörper (ANA) nachgewiesen (6).

### ***Risikofaktoren und Pathogenese***

Wie auch bei anderen multifaktoriellen Erkrankungen haben genetische Faktoren eine wichtige Bedeutung bei der Entstehung der JPsA. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass eine Assoziation mit der Expression des Gewebsantigens HLA-B27 besteht. Knapp 20 % der JPsA-Patienten sind HLA-B27-positiv (6). Auch für weitere HLA-Antigene konnte eine Assoziation gefunden werden (8). Eine höhere Anzahl an HLA-Risikoallelen steht im Verdacht, einen früheren Erkrankungsbeginn zu begünstigen (8). Außerdem wurden sowohl bei der adulten PsA als auch bei der JPsA jeweils eine Assoziation der Erkrankung mit dem Genort des IL-23-Rezeptors gefunden. Dies deutet darauf hin, dass Th17-Zellen und die Zytokine IL-17 und IL-23 eine wichtige Rolle spielen (6).

Aus Untersuchungen zur Psoriasis und PsA bei Erwachsenen ist bekannt, dass IL-23 eine wichtige Rolle bei der Ausdifferenzierung von Th17-Zellen spielt, die die zellvermittelte Abwehr des adaptiven Immunsystems aktivieren (9). Diese differenzierten Effektorzellen wandern ins Gewebe der Haut oder der Synovia, wo sie körpereigene Zellstrukturen als körperfremd erkennen. Außerdem sezernieren die Effektorzellen pro-inflammatorische Botenstoffe, wie z. B. das Zytokin IL-17A.

IL-17A bewirkt eine Hyperproliferation der synovialen Zellen im Gelenk, sodass eine Multizellschicht entsteht und sich das Gewebe vergrößert (progressive Hyperplasie) (10, 11). Durch die Infiltration von Immunzellen, wie Lymphozyten oder Monozyten, wird zudem die Bildung von Ödemen gefördert, die sich symptomatisch als Schwellung äußern und sowohl bei der Haut- als auch bei der Gelenkbeteiligung eine Rolle spielen (10).

IL-17A aktiviert den NF- $\kappa$ B-Signalweg in Fibroblasten und Synovialzellen und induziert unter anderem die Expression des Proteins RANKL, das eine wichtige Rolle bei der Regulation von Knochenauf- und -abbau spielt. Dies führt zu einer erhöhten Osteoklastogenese und Knochenabsorption und somit zu einer destruktiven Arthritis, die sich durch Knochenerosionen manifestiert (9).

Des Weiteren wirkt IL-17A unter anderem auf die hornbildenden Zellen (Keratinocyten) in der Epidermis. Dadurch wird eine Hyperproliferation der Keratinocyten ausgelöst und die Produktion antimikrobieller Peptide und weiterer Botenstoffe wie Chemokine induziert (10, 11).



Die gesteigerte Proliferation und eine gestörte Ausreifung der Keratinozyten sind die Ursache für die beobachtete Hyperparakeratose. Diese Eigenschaft und die bereits beschriebene Hyperproliferation führen schließlich zu der Psoriasis-typischen Schuppung der Haut (10). Die antimikrobiellen Peptide und Chemokine wirken positiv rückkoppelnd auf die Zellen des angeborenen Immunsystems, die am Anfang der Signalkaskade stehen, sodass der Entzündungsprozess weiter verstärkt wird. Zudem bewirken die Chemokine, dass weitere Immunzellen wie neutrophile Granulozyten in das entzündete Gewebe einwandern. Als Folge können sterile Mikroabszesse entstehen. Darüber hinaus wird durch die Entzündungskaskade eine Umstrukturierung des Gewebes induziert. Eine Erweiterung und Vermehrung von oberflächennahen Blutgefäßen führen zudem zu der typischen Rötung in der Psoriasis (10, 11).

IL-17A stellt somit in der Pathogenese der PsA eine wichtige Verbindung zwischen adaptivem Immunsystem, Keratinozyten bzw. Synovialzellen und den Entzündungssymptomen dar (9). Aufgrund der Ähnlichkeit des Erkrankungsbilds zwischen der adulten und juvenilen Form der PsA kann davon ausgegangen werden, dass sich auch die Pathologie der Erkrankungen ähnelt und die hier dargestellten Erkenntnisse auch für die JPsA Relevanz haben.

### ***JPsA und adulte PsA***

Wie zuvor erwähnt, kann die JPsA als pädiatrisches Pendant der adulten Form der PsA betrachtet werden. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass sich bedingt durch die Klassifikationskriterien insbesondere zwei Merkmale unterscheiden. Bei der adulten Form der PsA gelten Enthesitis und axiale Beteiligung als mögliche Kriterien für eine Diagnosestellung. Im pädiatrischen Setting würde bei Vorliegen dieser Merkmale die Diagnose EAA gestellt werden (12). Ein weiterer Unterschied zwischen der juvenilen und der adulten Form der PsA ist, dass bei JPsA häufig auch die Gelenkentzündung der Hautveränderung vorausgeht, wohingegen bei der adulten Form der PsA in der Regel zuerst die Haut betroffen ist (13).

## **Diagnose und Einteilung in Krankheitsstadien**

### ***Diagnose***

Die JPsA wird anhand des klinischen Bilds diagnostiziert. Nach den ILAR-Kriterien ist die Krankheit definiert durch (14):

- Arthritis und Psoriasis oder
- Arthritis mit mindestens zwei der folgenden Kriterien:
  - Daktylitis;
  - Nagelveränderungen (Tüpfelungen oder Onycholyse);
  - positive Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades.

Demnach ist die Diagnose der JPsA auch ohne Vorliegen des klassischen Hautbefundes möglich. Dies berücksichtigt, dass bei der JPsA in einigen Fällen die Arthritis einer

psoriatischen Hautveränderung vorausgehen kann und ermöglicht damit eine frühzeitige Diagnose (6).

Differentialdiagnostisch müssen ausgeschlossen worden sein (6):

- Auftreten der Arthritis bei HLA-B27-positiven männlichen Patienten nach dem sechsten Geburtstag;
- Ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis bei einem Verwandten ersten Grades;
- IgM-Rheumafaktor-Nachweis bei zwei Untersuchungen im Abstand von mindestens drei Monaten;
- Zeichen einer systemischen Arthritis.

#### ***Klassifikation der Krankheitsaktivität***

JPsA-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 (15):

- 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 (15):

- 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 (16). 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 (17). In allen JADAS-Varianten zählt ein Wert  $\leq 1$  als inaktive Erkrankung (15-17). 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 JPsA anhand des cJADAS-10 (1, 18)

	<b>JPsA mit ≤ 4 betroffenen Gelenken</b>	<b>JPsA mit &gt; 4 betroffenen Gelenken</b>
<b>Inaktive Erkrankung (Remission)</b>	≤ 1	≤ 1
<b>Niedrige Krankheitsaktivität</b>	1,1 bis 1,5	1,1 bis 2,5
<b>Moderate Krankheitsaktivität</b>	1,51 bis 4	2,51 bis 8,5
<b>Hohe Krankheitsaktivität</b>	> 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 (19, 20).

### **Krankheitslast**

Gemäß dem Bericht zur Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums zeigen etwa die Hälfte der JPsA-Patienten (48 %) funktionelle Einschränkungen im Alltag (21). In einer Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei 361 JPsA-Patienten war eine leichte Beeinträchtigung zu beobachten. Die Patienten erreichten auf einer Skala von 1 (keine Beeinträchtigung) bis 5 (starke Beeinträchtigung) im Mittel einen Wert von 2,2 (4). Im Vergleich zu anderen JIA-Ausprägungen zeigen JPsA- neben EAA-Patienten eine statistisch signifikant höhere Prävalenz für Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (22, 23).

Die krankheitsbedingten Schäden und Einschränkungen können sich auch auf das Erwachsenenalter auswirken: 23 % der JPsA-Patienten hatten 18 Jahre nach Krankheitsbeginn Gelenkschäden, 36 % wiesen funktionelle Einschränkungen auf (24). Eine Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei rund 2.500 Erwachsenen mit einer JIA-Diagnose in der Kindheit oder Jugend zeigte außerdem 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 %) gefunden. 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 musste (25).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Patienten ab einem Alter von sechs Jahren mit aktiver JPsA, 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).

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

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

Handelsname (Wirkstoff)	Empfohlene Dosierung und Applikation	Anwendung in der JPsA	
Etanercept (z. B. Enbrel®) (26)	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 Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von zwölf Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.	
Secukinumab (Cosentyx®) (27, 28)	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-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.	Cosentyx®, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung von aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis bei Patienten 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 deutlich angestiegen. Gemäß dem Bericht zur Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums erhielten im Jahr 2018 insgesamt 12,8 % der JPsA-Patienten Etanercept. Im Jahr 2015 lag der Anteil noch bei 12,0 %, im Jahr 2012 bei 10,7 % (21).

Trotz Fortschritten in der Therapie kann aber bei vielen JPsA-Patienten keine Inaktivität der Erkrankung erreicht werden. Gemäß dem Bericht zur Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums hatten im Jahr 2018 nur 26 % der JPsA-Patienten eine inaktive Erkrankung, obwohl mehr als die Hälfte der Patienten (55 %) im selben Jahr bereits konventionelle oder biologische krankheitsmodifizierende

Antirheumatika erhalten hatten (21). In einer retrospektiven Erhebung der Daten von 125 JIA-Patienten, darunter 17 mit JPsA, zeigten nur 47 % der JPsA-Patienten innerhalb der Beobachtungsdauer eine Remission (29).

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 (30).

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 JPsA sollten eine möglichst umfassende, stabile und anhaltende Symptombefreiheit, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine gute Verträglichkeit der Behandlung erzielt werden. Eine grundsätzlich kurativ ausgelegte Behandlung ist mit den gegenwärtig zur Verfügung stehenden Therapieoptionen nicht möglich. Eine dauerhafte Remission der Symptomatik kann aber erreicht werden und ist daher das Ziel der Behandlung.

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

Secukinumab ist seit dem Jahr 2015 für die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zugelassen. In der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen wurde Secukinumab ein Zusatznutzen attestiert (31).

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 (32). 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 spezifisch und zielgerichtet 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 (33, 34).

Aufgrund des chronischen Verlaufs der JPsA 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 JPsA 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 (35). Die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse liegen in Form einer Excel-Datei vor und werden in einem Abschlussbericht zusammenfassend beschrieben (36, 37). Alle hierauf beruhenden Kalkulationen für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 sind in einer gesonderten Excel-Datei dokumentiert (38). 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) (35). 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 (circa 5 % der Gesamtbevölkerung (37)).

#### ***Selektion der Population der GKV-Routinedatenanalyse***

Folgende Einschlusskriterien wurden für die Analysepopulation definiert (35):

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 (36, 38).

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 (39).

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 (35).

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) (35).

Die Inzidenz der JIA wurde für die einzelnen Analysejahre 2015 bis 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 in 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) (35).

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 (35).

### Angaben zur Prävalenz

#### *Ergebnisse zur Prävalenz aus der GKV-Routinedatenanalyse*

Das Anwendungsgebiet von Secukinumab sieht für die JPsA 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 <sup>a</sup> 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: (36, 38).		

**Ergebnisse zur Prävalenz aus der Literatur**

Die Ergebnisse der vorhandenen Literatur zur Prävalenz der JIA bzw. JPsA 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 (40)	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 % JPsA-Anteil an der JIA: 3 %
Van Koskull 2001 (41)	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 (42)	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 (21)	Deutschlandweites Register	Erfassung gemäß Diagnose des behandelnden Arztes	JIA; < 16 Jahre	14.000 Kinder mit rheumatischen Erkrankungen, darunter 7.700 mit JIA	JPsA-Anteil an der JIA: 5,6 %

Wie aus Tabelle 3-5 ersichtlich ist, beruhen die Prävalenzangaben von Luque Ramos et al. (40) 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. (41) 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. (42) 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 5,6 % der JIA-Patienten auf die Indikation JPsA entfallen (21). 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 (21). Die Daten der Kerndokumentation können daher 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 auch 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 JPsA wird hierbei mit 0,001 % angegeben, was einem JPsA-Anteil von 3,3 % entspricht (43). Eine Erhebung aus Polen aus den Jahren 2008 bis 2012 kommt auf eine JIA-Prävalenz von 0,030 % im Jahr 2012 (44). Für das Vereinigte Königreich konnte für das Jahr 2018 eine Prävalenz (altersstandardisiert) von 43,5 je 100.000 Einwohner (0,044 %) ermittelt werden (45).

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 JPsA 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 3,3 % bis 5,6 %.

#### ***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. <sup>a</sup>	k. A. <sup>a</sup>	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: (36, 38)

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 JPsA war die Verteilung ähnlich; 67,2 % der Patienten waren weiblich, 32,8 % der Patienten waren männlich. Hinsichtlich der Altersverteilung lässt sich bei der JPsA ein Prävalenzgipfel bei 2 bis 3 Jahren erkennen. Die Prävalenz nimmt danach bis zu einem Alter von 6 bis 7 Jahren ab, um danach wieder mäßig bis zu einem Plateau ab dem Alter von 12 bis 13 Jahren anzusteigen. Für die JIA insgesamt wurden keine Angaben gemacht (21).

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 % (43). Auch hier zeigt sich demnach, dass Mädchen etwa doppelt so häufig von einer JIA betroffen sind wie Jungen. Angaben zur Prävalenz der JPsA nach Geschlecht sowie altersabhängige Angaben zu JIA und JPsA sind der Arbeit nicht zu entnehmen.

## Angaben zur Inzidenz

### *Ergebnisse zur Inzidenz aus der GKV-Routinedatenanalyse*

Das Anwendungsgebiet von Secukinumab sieht für die JPsA 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 <sup>a</sup> 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: (36, 38).		

### *Ergebnisse zur Inzidenz aus der Literatur*

Die Erhebungen von Luque Ramos et al. (40), Van Koskull et al. (41) und Kiessling et al. (42) 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 JPsA wurde hierbei mit 0,0004 % angegeben (43). 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 Patientenjahre (0,024 %) in der beobachteten Kohorte. Angaben zur Inzidenz der EAA waren der Arbeit nicht zu entnehmen (46). Für das Vereinigte Königreich konnte jüngst eine jährliche JIA-Inzidenz (altersstandardisiert) von 5,61 je 100.000 Einwohner (0,006 %) ermittelt werden (45).

Die Angaben zur JIA- und JPsA-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)

<b>Altersgruppen</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Männlich</b>	<b>Gesamt</b>
0 – < 2 Jahre	k. A. <sup>a</sup>	k. A. <sup>a</sup>	0,022 %
2 – < 4 Jahre	0,038 %	0,014 %	0,026 %
4 – < 6 Jahre	0,020 %	k. A. <sup>a</sup>	0,014 %
6 – < 8 Jahre	k. A. <sup>a</sup>	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. <sup>a</sup>	0,024 %
16 – < 18 Jahre	0,045 %	0,017 %	0,031 %
≥ 18 Jahre	0,010 %	0,007 %	0,008 %
<b>Gesamt</b>	<b>0,013 %</b>	<b>0,008 %</b>	<b>0,011 %</b>

a: weniger als fünf Fälle in der Datenbank.  
k. A.: keine Angabe.  
Quelle: (36, 38)

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 % (43). 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 (46). Auch hier zeigt sich demnach, dass Mädchen etwa doppelt so häufig

von einer JIA betroffen sind wie Jungen. Angaben zur Inzidenz der JPsA nach Geschlecht sowie altersabhängige Angaben zu JIA und JPsA 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: (36, 38)

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 <sup>a</sup>	Prävalenz <sup>a</sup>	Inzidenz <sup>a</sup>
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: (36, 38, 47)

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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).



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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Secukinumab	166 (129 – 202)	151 (117 – 184)
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](http://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 JPsA, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen, die Zielpopulation dar (27, 28). 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:

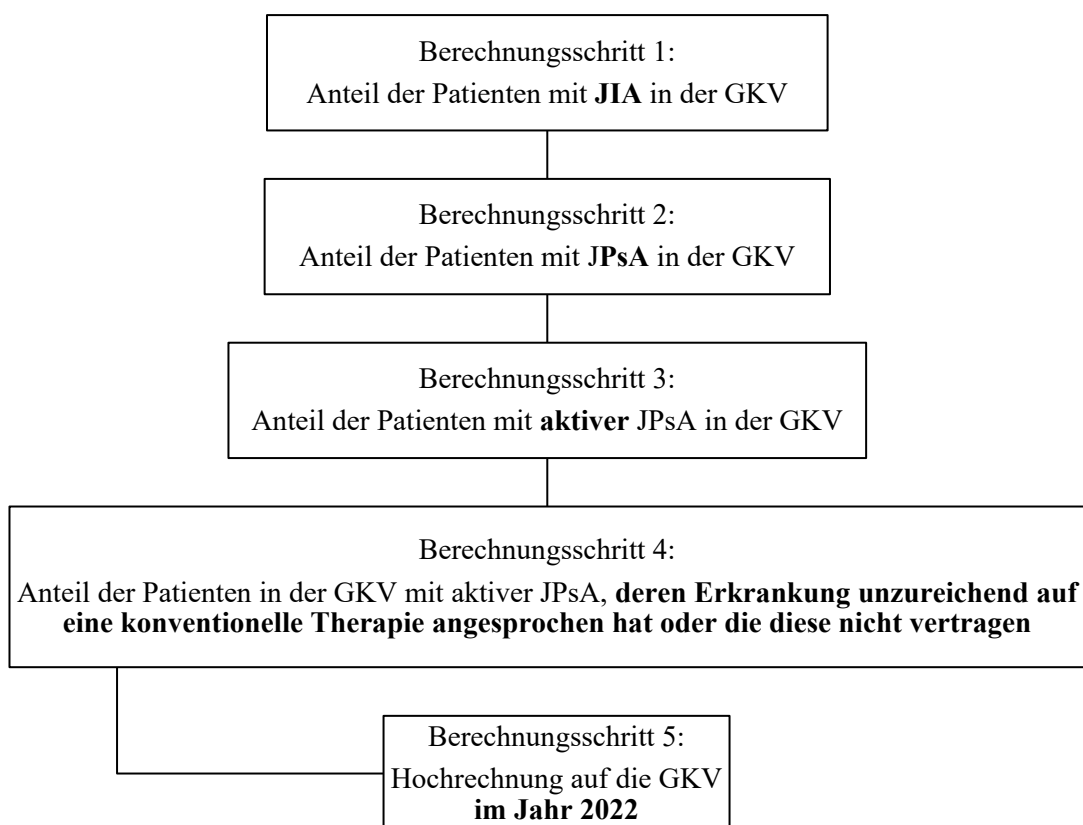


Abbildung 1: Flussdiagramm der Berechnungsschritte zur Ermittlung der Größe der Zielpopulation

### ***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

<b>Population</b>	<b>Zeitbezug</b>	<b>Anzahl / Anteil</b>
Prävalenz der JIA <sup>a</sup> 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: (36, 38).

**Berechnungsschritt 2: Patienten mit JPsA in der GKV**

Der Anteil der pädiatrischen JPsA-Patienten wird im Bericht zur Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums für das Jahr 2018 mit 5,6 % angegeben (21). 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 (21). Die Daten der Kerndokumentation können daher 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 JPsA-Anteil von 3,3 % (43). 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 JPsA unter den GKV-Versicherten beträgt unter Verwendung der Angaben in der InGef-Datenbank 0,005 % ( $0,149 \% \times 0,033 = 0,005 \%$ ) bis 0,008 % ( $0,149 \% \times 0,056 = 0,008 \%$ ). Somit ergeben sich für die Prävalenz der JPsA folgende Werte für die GKV bzw. die deutsche Gesamtbevölkerung:

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

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der JPsA <sup>a</sup> in der GKV (gem. Kerndokumentation (21))	2018	536 (412 – 659) 0,0065 % (0,005 % – 0,008 %)
Prävalenz der JPsA <sup>a</sup> in der deutschen Gesamtbevölkerung (gem. Kerndokumentation (21))	2018	589 (453 – 725) 0,0065 % (0,005 % – 0,008 %)
a: Kinder und Jugendliche von 6 bis < 18 Jahren. Quelle: (36, 38).		

**Berechnungsschritt 3: Patienten mit aktiver JPsA in der GKV**

Der Anteil der pädiatrischen JPsA-Patienten mit aktiver Erkrankung (cJADAS-10 > 1) wird im Bericht zur Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums mit 74 % angegeben (21). 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 JPsA unter den GKV-Versicherten beträgt unter Verwendung der zuvor ermittelten Angaben für Patienten mit JPsA 0,004 % ( $0,005 \% \times 0,74 = 0,004 \%$ ) bis 0,006 % ( $0,008 \% \times 0,74 =$

0,006 %). Somit ergeben sich für die Prävalenz der aktiven JPsA folgende Werte für die GKV bzw. die deutsche Gesamtbevölkerung:

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

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der aktiven JPsA <sup>a</sup> in der GKV	2018	412 (330 – 494) 0,005 % (0,004 % – 0,006 %)
Prävalenz der aktiven JPsA <sup>a</sup> in der deutschen Gesamtbevölkerung	2018	453 (362 – 544) 0,005 % (0,004 % – 0,006 %)
a: Kinder und Jugendliche von 6 bis < 18 Jahren. Quelle: (36, 38).		

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

Der Anteil der Patienten mit aktiver JPsA, 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 JPsA-Diagnose dokumentiert waren. Die der Datenbank zugrundeliegende Erhebung umfasst jedoch keine Abfrage des Therapieansprechens. 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 430 Patienten mit JPsA verfügbar, von denen für 290 (67,4 %) eine weitere Dokumentation aus den Vorjahren vorlag. Diese bildeten die Auswertungspopulation. Ein unzureichendes Ansprechen gemäß Definition wurde bei 104 von 290 Patienten (35,9 %) beobachtet (48).

Die Prävalenz der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit aktiver JPsA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien unter den GKV-Versicherten beträgt unter Verwendung der zuvor ermittelten Angaben für Patienten mit aktiver JPsA 0,0014 % ( $0,004 \% \times 0,359 = 0,0014 \%$ ) bis 0,0022 % ( $0,006 \% \times 0,359 = 0,0022 \%$ ). Somit ergeben sich für die Prävalenz der aktiven JPsA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien folgende Werte für die GKV bzw. die deutsche Gesamtbevölkerung:

Tabelle 3-15: Prävalenz der aktiven JPsA mit unzureichendem Ansprechen auf NSAR und DMARDs im Jahr 2018 in der GKV / in Deutschland

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil <sup>a</sup>
Prävalenz der aktiven JPsA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien in der GKV	2018	148 (115 – 181) / 0,0018 % (0,0014 % – 0,0022 %)
Prävalenz der aktiven JPsA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien in der deutschen Gesamtbevölkerung	2018	163 (127 – 199) / 0,0018 % (0,0014 % – 0,0022 %)
Quelle: (36, 38).		

Diese Abschätzung stellt möglicherweise eine Unterschätzung der Anzahl der Patienten mit aktiver JPsA mit unzureichendem Therapieansprechen auf NSAR und DMARDs dar. Dies erklärt sich folgendermaßen: Das Kriterium „unzureichendes Therapieansprechen auf NSAR und DMARDs“ 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 JPsA“ aus Berechnungsschritt 3 als auch dem Kriterium „JPsA mit unzureichendem Therapieansprechen“ 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 JPsA 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 (38).

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 JPsA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien im Jahr 2022 in der GKV / in Deutschland

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der aktiven JPsA <sup>a</sup> mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien in der GKV	2022	151 (117 – 184) / 0,0018 % (0,0014 % – 0,0022 %)
Prävalenz der aktiven JPsA <sup>a</sup> mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit konventioneller Therapien in der deutschen Gesamtbevölkerung	2022	166 (129 – 202) / 0,0018 % (0,0014 % – 0,0022 %)
a: Kinder und Jugendliche von 6 bis < 18 Jahren. Quelle: (36, 38).		

### 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 JPsA ab einem Alter von sechs Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen.	Nicht belegt.	151 (117 – 184)

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 3.2.3 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 (37). 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 (35).

Zur Prüfung der externen Validität der Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse zu Prävalenz und Inzidenz der JIA/JPsA 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: JIA / 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 3.2.5 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](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. Ravelli A, Consolaro A, Schiappapietra B, Martini A. The conundrum of juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S40-3.
4. Zisman D, Gladman DD, Stoll ML, Strand V, Lavi I, Hsu JJ, Mellins ED, Investigators CLR. The Juvenile Psoriatic Arthritis Cohort in the CARRA Registry: Clinical Characteristics, Classification, and Outcomes. *J Rheumatol.* 2017;44(3):342-51.
5. Hamilton ML, Gladman DD, Shore A, Laxer RM, Silverman ED. Juvenile psoriatic arthritis and HLA antigens. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(9):694-7.
6. Brüggemann N, Minden K, Sengler C. Die juvenile Psoriasis-Arthritis. Klassifikation, Klinik, Pathogenese und Therapie. *Arthritis + Rheuma.* 2017;37:411-7.
7. Stoll ML, Nigrovic PA, Gotte AC, Punaro M. Clinical comparison of early-onset psoriatic and non-psoriatic oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(3):582-8.
8. Stoll ML, Mellins ED. Psoriatic arthritis in childhood: A commentary on the controversy. *Clinical Immunology.* 2020;214:108396.
9. Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti MS, Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Autoimmunity Highlights.* 2014;5(1):9-19.



10. Krueger GG. Clinical features of psoriatic arthritis. *Am J Manag Care.* 2002;8(6 Suppl):S160-70.
11. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509.
12. Zisman D, Stoll ML, Butbul Aviel Y, Mellins ED. Juvenile Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA 2017 Annual Meeting. *J Rheumatol Suppl.* 2018;94:11-6.
13. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3564-72.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.

21. 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.
22. Taxter AJ, Wileyto EP, Behrens EM, Weiss PF. Patient-reported Outcomes across Categories of Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42(10):1914-21.
23. 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.
24. 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.
25. Barth S, Haas JP, Schlichtiger J, Molz J, Bisdorff B, Michels H, Hugle 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.
26. Pfizer. Fachinformation Enbrel 25 mg (Stand 05/2021). 2021.
27. 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.
28. Novartis Pharma. Fachinformation Cosentyx 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 06/2022). 2022.
29. Donnithorne KJ, Cron RQ, Beukelman T. Attainment of inactive disease status following initiation of TNF-alpha inhibitor therapy for juvenile idiopathic arthritis: enthesitis-related arthritis predicts persistent active disease. *J Rheumatol.* 2011;38(12):2675-81.
30. Brunner HI, Schanberg LE, Kimura Y, Drenth 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.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse Psoriasis-Arthritis)). 2021. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4713/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_D-576.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4713/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576.pdf).

32. 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.
33. Ivanov S, Linden A. Interleukin-17 as a drug target in human disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(2):95-103.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Novartis Pharma GmbH. Kalkulationen zur Ermittlung der Zielpopulationen Enthesitis-assoziierte Arthritis und juvenile Psoriasis-Arthritis. 2022.
39. 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>.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. 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.
45. 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.
46. 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).
47. 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>.
48. 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 <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>b</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Secukinumab (Cosentyx <sup>®</sup> )	Zielpopulation	kontinuierlich: abhängig vom Körpergewicht:		
	< 50 kg	monatlich, s. c. 75 mg	12 <sup>c</sup>	1
	≥ 50 kg	monatlich, s. c. 150 mg	12 <sup>c</sup>	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
Etanercept (z. B. Enbrel <sup>®</sup> )	Zielpopulation	kontinuierlich:		
		zweimal wöchentlich s. c. 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu max. 25 mg pro Dosis)	104,29 <sup>d</sup>	1
		einmal wöchentlich, s. c. 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu max. 50 mg pro Dosis)	52,14 <sup>d</sup>	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 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: (1-4)</p>				

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

Die Bezeichnung der Population bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene Zielpopulation. Gemäß den G-BA-Beschlüssen und Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Secukinumab in der Indikation Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-576) 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 (5, 6). Da es sich bei der JPsA 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 JPsA nachvollzogen werden (4).

### **Secukinumab (Cosentyx®)**

Cosentyx®, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt zur Behandlung der aktiven JPsA bei Patienten ab sechs Jahren, deren Erkrankung nur 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.

### **Etanercept (z. B. Enbrel®)**

Enbrel® ist indiziert zur Behandlung der JPsA bei Jugendlichen ab dem Alter von zwölf Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen (3).

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 <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Secukinumab (Cosentyx <sup>®</sup> )	Zielpopulation	kontinuierlich: abhängig vom Körpergewicht:	
	< 50 kg	monatlich, s. c. 75 mg	12 <sup>c</sup>
	≥ 50 kg	monatlich, s. c. 150 mg	12 <sup>c</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Etanercept (z. B. Enbrel <sup>®</sup> )	Zielpopulation	kontinuierlich:	
		zweimal wöchentlich s. c. 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu max. 25 mg pro Dosis)	104,29 <sup>d</sup>
		einmal wöchentlich, s. c. 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu max. 50 mg pro Dosis)	52,14 <sup>d</sup>
<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 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: (1-4).</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) <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Secukinumab (Cosentyx <sup>®</sup> )	Zielpopulation			
	< 50 kg	12	75 mg <sup>b</sup>	900 mg <sup>b</sup>
	≥ 50 kg	12	150 mg <sup>b</sup>	1.800 mg <sup>b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
Etanercept (z. B. Enbrel <sup>®</sup> )	Zielpopulation			
	Zweimal wöchentlich	104,29	0,4 mg/kg <sup>c</sup> bis maximal 25 mg	2.607,14 mg
	Einmal wöchentlich	52,14	0,8 mg/kg <sup>c</sup> 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 &lt; 50 kg gewählt. Als obere Spanne wird eine Dosis von 150 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg gewählt.</p> <p>c: Etanercept ist ab einem Alter von zwölf Jahren zugelassen. Ein zwölfjähriger Patient wiegt gemäß Mikrozensus im Durchschnitt 47,10 kg (7). 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 mg/kg × 47,10 kg bzw. 0,8 mg/kg × 47,10 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</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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) <sup>a</sup>
<p>berücksichtigt werden (3). 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 Fertipen zu 50 mg eingesetzt werden.</p> <p>Quelle: (1-4).</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 (1-3). 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 (4).

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  $\geq 50$  kg gewählt.

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 (7). 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 (3). 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
<b>Secukinumab<sup>a</sup></b>		
Cosentyx <sup>®</sup> 3 × 2 Fertigspritzen oder -pens mit Injektions- lösung à 150 mg	4.653,99	4.652,22 [1,77 <sup>a</sup> ]
Cosentyx <sup>®</sup> 1 × 1 Fertigspritze mit Injektionslösung à 75 mg	406,37	404,60 [1,77 <sup>a</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>		
<b>Etanercept<sup>d</sup></b>		
z. B. Enbrel <sup>®</sup> 24 Pulver und Lösungs- mittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 25 mg	2.859,17 <sup>d</sup>	2.857,40 [1,77 <sup>a</sup> ]
z. B. Enbrel <sup>®</sup> 12 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung à 50 mg	2.859,17 <sup>d</sup>	2.857,40 [1,77 <sup>a</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (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: (8)</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 (8).

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung sowie den Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerabschlag für patentgeschützte Arzneimittel) (8).

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 Medikamente im ABDA-Artikelstamm der Lauer-Taxe aufgeführt werden (8).

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 (4).

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 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 (3). 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 <sup>a</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Secukinumab <sup>b</sup> (Cosentyx <sup>®</sup> )	Nicht zutreffend. Bei einer Behandlung mit Secukinumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an.			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Etanercept (z. B. Enbrel <sup>®</sup> )	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen	1 × pro Jahr	1
	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1 × pro Jahr	1
a: Behandlungen vor Therapiebeginn oder die einmalig während der Induktionstherapie anfallen, werden nicht berücksichtigt, da es sich bei der juvenilen Psoriasis-Arthritis um eine chronische Erkrankung handelt. Das				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>a</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Gleiche gilt für Untersuchungen, die nach Therapieende anfallen, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann. Quelle: (1-3)				

*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 (1-3). Behandlungen vor Therapiebeginn oder die einmalig während der Induktionstherapie anfallen, werden nicht berücksichtigt, da es sich bei der JPsA 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).

### **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 (3).

*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 <sup>a</sup>	
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) <sup>b</sup>	5,50
Anti-HBc-Antikörper (EBM-GOP: 32614)	5,90
HBV-DNA (EBM-GOP: 32823) <sup>c</sup>	89,50
	<b>Summe: 180,85</b>
Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen:	
Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM-GOP: 01745)	<b>28,50</b>
<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 (9).</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: (1-3, 10).</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 (1-3). 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 (10, 11).

*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 <sup>a</sup>	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro <sup>b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Secukinumab <sup>b</sup> (Cosentyx <sup>®</sup> )	Nicht zutreffend. Bei einer Behandlung mit Secukinumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an.		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Etanercept (z. B. Enbrel <sup>®</sup> )	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen	180,85 (180,85 € × 1 Behandlung)
	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsunter- suchungen	28,50 (28,50 € × 1 Behandlung)
<b>Summe Etanercept (z. B. Enbrel<sup>®</sup>):</b>			<b>209,35</b>
<p>a: Behandlungen vor Therapiebeginn oder Behandlungen, die einmalig während der Induktionstherapie anfallen, werden nicht berücksichtigt, da es sich bei der JPsA 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: (4)</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 <sup>a</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in € <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel<sup>b</sup></b>			
Secukinumab 75 mg (Cosentyx <sup>®</sup> )	900 mg	12 [900 mg / (1 à 75 mg)]	4.855,20 [12 × 404,60]
Secukinumab 150 mg (Cosentyx <sup>®</sup> )	1.800 mg	2 [1.800 mg / (3 × 2 à 150 mg)]	9304,44 [2 × 4.652,22]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
Etanercept 0,4 mg/kg (1 × 25 mg) (z. B. Enbrel <sup>®</sup> )	2.607,14 mg <sup>b</sup>	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 <sup>®</sup> )	2.607,14 mg <sup>b</sup>	4,35 [2.607,14 mg / (24 à 25 mg)]	12.416,08 [4,35 × 2.857,40]
Etanercept 0,8 mg/kg (2 × 25 mg) (z. B. Enbrel <sup>®</sup> )	2.607,14 mg <sup>b</sup>	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 <sup>®</sup> )	2.607,14 mg <sup>b</sup>	4,35 [2.607,14 mg / (12 à 50 mg)]	12.416,08 [4,35 × 2.857,40]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen <sup>a</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in € <sup>a</sup>
<p>a: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>b: Bei einem Durchschnittsgewicht von 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 (3). 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: (4)</p>			

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 (3). 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<sup>®</sup>-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 (4).

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 € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel<sup>b</sup></b>					
Secukinumab 75 mg (Cosentyx <sup>®</sup> )	Zielpopulation < 50 kg	4.855,20	0	0	4.855,20
Secukinumab 150 mg (Cosentyx <sup>®</sup> )	Zielpopulation ≥ 50 kg	9.304,44	0	0	9.304,44
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>					
Etanercept 0,4 mg/kg (z. B. Enbrel <sup>®</sup> )	Zielpopulation, zweimal wöchentliche Gabe	12.416,08	209,35	0	12.625,43
Etanercept 25 mg (1 × 25 mg) (z. B. Enbrel <sup>®</sup> )	Zielpopulation, zweimal wöchentliche Gabe	12.416,08	209,35	0	12.625,43
Etanercept 0,8 mg/kg (z. B. Enbrel <sup>®</sup> )	Zielpopulation, einmal wöchentliche Gabe	12.416,08	209,35	0	12.625,43
Etanercept 50 mg (1 × 50 mg) (z. B. Enbrel <sup>®</sup> )	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: (4)					

### 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 151 (117 – 184).

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 das Biologikum Etanercept (3). 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 JPsA bestehen in einer möglichst umfassenden Symptombefreiung und einer Verbesserung der Lebensqualität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. In der Studie CAIN457F2304 berichteten 65,0 % der Patienten mit JPsA 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 JPsA 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. Pfizer. Fachinformation Enbrel 25 mg (Stand 05/2021). 2021.
4. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Secukinumab und die zweckmäßigen Vergleichstherapien bei Patienten mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis (Stand: 01.07.2022). 2022.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse Psoriasis-Arthritis). 2021. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4713/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_D-576.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4713/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis)). 2021. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_D-576\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576_TrG.pdf).
7. 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=](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=).
8. Lauer Fischer GmbH. Lauer-Taxe Online (Stand: 01.07.2022). 2022. Abrufbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
9. 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,  $\geq 6$  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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7317/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-577_TrG.pdf).

10. 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](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2022.pdf).

11. 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](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<sup>®</sup> entnommen (1, 2).

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Die Fachinformation von Cosentyx<sup>®</sup> weist keine besonderen Anforderungen auf.

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

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

#### **Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung**

Cosentyx<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> ungekühlt für 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<sup>®</sup> zugelassen ist, handelt es sich bei der Therapiedauer um eine Langzeittherapie.

Cosentyx<sup>®</sup> 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
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Infektionen und Infestationen	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.	<p><b>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen</b> Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose; siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><b>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung</b> <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><b>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</b></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><b>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen</b></p> <p>Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p><b>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</b>  <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><b>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</b>  <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>
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
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.
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>		
Fetale Exposition in utero	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.	<p><b>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</b>  <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>
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<sup>®</sup> (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](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 3.4 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](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2022.pdf).