

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bimekizumab (Bimzelx[®])

UCB Pharma GmbH

Modul 3 C

*Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein
oder mehrere krankheitsmodifizierende
Antirheumatika (DMARD) unzureichend
angesprochen oder diese nicht vertragen haben*

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

Stand: 29.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.1.1 Beschreibung der Erkrankung.....	14
3.2.1.2 Diagnose und Klassifikation der PsA	21
3.2.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren	25
3.2.1.4 Charakterisierung der Zielpopulation	29
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	30
3.2.2.1 Therapieziele	30
3.2.2.2 Aktuelle Therapieoptionen und Behandlungsmanagement	30
3.2.2.3 Limitationen der verfügbaren Therapieoptionen	39
3.2.2.4 Bimekizumab in der Behandlung der PsA	42
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	47
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	53
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	58
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	59
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	60
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	71
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	72
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	77
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	84
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	90
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	94
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	97
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	98
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	100
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	100
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	105
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	105

3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	106
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	109
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	110
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	110
3.5	Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	111
3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	112

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
Tabelle 3-2: CASPAR-Kriterien zur Klassifikation einer PsA	24
Tabelle 3-3: Angewandte Arzneimittel zur Behandlung der PsA	31
Tabelle 3-4: Literatur zur Prävalenz der (aktiven) PsA in Deutschland.	49
Tabelle 3-5: Prävalenzraten der PsA in Deutschland stratifiziert nach Alter und Geschlecht	50
Tabelle 3-6: Literatur zur Inzidenz der PsA in Europa	51
Tabelle 3-7: Voraussichtliche Entwicklung der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der (aktiven) PsA in Deutschland für die Jahre 2024-2028	52
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	53
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	58
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	80
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	84
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	87
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	88
Tabelle 3-17: Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und Jahr)	90
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	92
Tabelle 3-19: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	107
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	111

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Aufteilung der Spondyloarthritiden	14
Abbildung 3-2: IL17A/F-vermitteltes Entzündungsgeschehen bei PsA	25
Abbildung 3-3: Pathologie der kutanen Manifestation der PsA	26
Abbildung 3-4: Pathologie der muskuloskelettalen Manifestation der PsA	27
Abbildung 3-5: EULAR-Empfehlung zum Behandlungsalgorithmus bei PsA	37
Abbildung 3-6: GRAPPA-Empfehlung zum Behandlungsalgorithmus bei PsA	38
Abbildung 3-7: Wirkmechanismus von Bimekizumab	42
Abbildung 3-8: Prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit (aktiver) PsA in Deutschland	48
Abbildung 3-9: Herleitungsschritte zur Bestimmung des Anteils der GKV-Versicherten in der Zielpopulation und den Teilanwendungsgebieten A und B	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACR	American College of Rheumatology
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Anti-CCP-Antikörper	Anti-zyklische citrullinierte Peptid-Antikörper (Anti Cyclic Citrullinated Peptide antibodies)
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AS	ankylosierende Spondylitis
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
axSpA	axiale Spondyloarthritis
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
bDMARD	biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
BMI	Body Mass Index
BMP	Bone Morphogenetic Protein
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CCL20	chemokine (C-C motif) Ligand 20
CD	Cluster of Differentiation
CFP-10	Culture Filtrate Protein-10
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4
CYP450	Cytochrom P450
d. h.	das heißt
DC-STAMP	Dendritic Cell-Specific Transmembrane Protein
Destatis	Statistisches Bundesamt

Abkürzung	Bedeutung
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESAT-6	Early Secreted Antigenic Target 6 kD
ESR	Erythrozyten-Sedimentationsrate
ETN	Etanercept
EU	Europäische Union
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoide (Glucocorticoids)
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HAP	Herstellerabgabepreis
HAQ-DI	Körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire - Disability Index)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen (Human Leukocyte Antigen)
i. v.	intravenös
IBD	Chronisch entzündliche Darmerkrankung (Inflammatory Bowel Disease)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision, German Modification)
IFN	Interferon
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IL-17R	IL-17-Rezeptor

Abkürzung	Bedeutung
IU	Internationale Einheit (International Unit)
JAK	Januskinase
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
m ²	Quadratmeter
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MCSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor
MDA	Minimale Krankheitsaktivität (Minimal Disease Activity)
mg	Milligramm
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MTX	Methotrexat
MwSt.	Mehrwertsteuer
NF-κB	Nuclear Factor Kappa B
nr-axSpA	nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDE	Phosphodiesterase
PGE	Prostaglandin E
PK	populationspharmakokinetisch
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PsA	Psoriasis-Arthritis
pSpA	periphere Spondyloarthritis
RA	rheumatoide Arthritis
RANKL	Receptor Activator of NF-κB Ligand
r-axSpA	röntgenologische axiale Spondyloarthritis
ReA	reaktive Arthritis
RF	Rheumafaktor
RMP	Risk-Management-Plan
s. c.	subkutan

Abkürzung	Bedeutung
SF-36	Fragebogen zum Gesundheitszustand (Short Form 36-Item Health Survey)
SGB	Sozialgesetzbuch
SpA	Spondyloarthritiden
TB	Tuberkulose
TCV	Trans-Cortical-Vessel
T _H	T-Helferzellen (T-helper cells)
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
tsDMARD	zielgerichtetes synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (targeted synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
TYK	Tyrosinkinase
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
Wnt	wingless-related integration site
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Bimekizumab (Bimzelx[®]) wird allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (1).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Anwendungsgebiet (AWG) in zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt und folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) benannt:

Tabelle 3-1: Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Teilanwendungsgebiet		Vom G-BA festgelegte zVT	Von UCB ausgewählte zVT
A	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-Inhibitor (Ixekizumab, Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX	Adalimumab
B	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX	-

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein initiales Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat am 13.07.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-077) (2). Im weiteren Verlauf erfolgte eine Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse durch den G-BA nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO). Dies führte zu einer Anpassung der zVT, welche zuletzt in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Risankizumab (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-744) festgelegt wurde und entsprechend in Tabelle 3-1 angegeben ist (3).

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen zum AWG des Wirkstoffs Bimekizumab wurde der Fachinformation entnommen (1).

Die Angaben zu den Teilanwendungsgebieten und der zVT wurden den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Risankizumab entnommen (3).

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. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx® 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand 06/2023). 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-077, Bimekizumab zur Behandlung der PsA. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Risankizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat). 2022.

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.

3.2.1.1 Beschreibung der Erkrankung

PsA ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die zur Gruppe der Spondyloarthritiden (SpA) gehört und die je nach Ausprägung der damit verbundenen muskuloskelettalen Manifestationen in Subtypen eingeteilt werden kann. Während einige Erkrankungen innerhalb der SpA vorwiegend eine Wirbelsäulenbeteiligung aufweisen, sind bei anderen Erkrankungen primär die peripheren Gelenke betroffen, sodass eine Unterteilung in axiale und periphere SpA erfolgt. Innerhalb der axialen SpA (axSpA) wird zwischen nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) und röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (r-axSpA, die auch als ankylosierende Spondylitis (AS) bezeichnet wird) unterschieden. Die periphere Spondyloarthritis kann weiter in PsA, reaktive Arthritis (ReA) und enteropathische Arthritis unterteilt werden (Abbildung 3-1) (1).

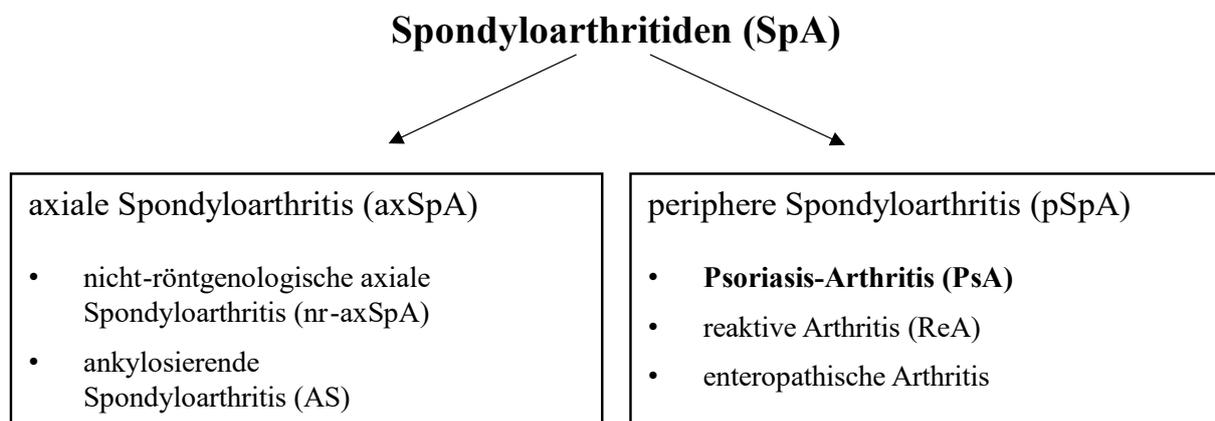


Abbildung 3-1: Aufteilung der Spondyloarthritiden

PsA ist eine heterogene Multisystemerkrankung, deren vorherrschende klinische Merkmale kutane und muskuloskeletale Manifestationen sind. Muskuloskeletale Symptome äußern sich prädominant in Form von Arthritis der peripheren Gelenke, Entzündung der Sehnenansätze (Enthesitis), Schwellung von gesamten Fingern bzw. Zehen (Daktylitis) und in axiale Arthritis. Der Gelenkschmerz ist das am häufigsten wahrgenommene Symptom, das oft mit Fatigue, Erschöpfung und Müdigkeit einhergeht (2-5). Zudem liegen bei den meisten Patientinnen und Patienten mit PsA kutane Manifestationen in Form einer Psoriasis vor, die sowohl die Haut als auch die Nägel betreffen kann (6). Typische Symptome der teils auffälligen und deutlich ausgeprägten psoriatischen Hautareale sind Juckreiz, Schmerz, Schuppung und Verdickung.

Insgesamt können die Symptome der Erkrankung die alltägliche Aktivität einschränken und zu sozialer Ausgrenzung und Stigmatisierung (7-9). PsA kann das psychische und physische Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten beeinträchtigen und geht somit mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einher (7, 10). Der chronische Charakter der Erkrankung, verbunden mit hohen Therapiekosten sowie beruflicher und sozialer Einschränkung, stellt zudem eine starke sozio-ökonomische Belastung dar (5, 10, 11).

Krankheitsverlauf und Symptomatik der Psoriasis-Arthritis

Krankheitsverlauf

Die meisten Patientinnen und Patienten mit PsA sind von Psoriasis betroffen, bevor muskuloskeletale Symptome auftreten (9, 12). Die Diagnosestellung der PsA erfolgt in der Regel etwa 8 - 10 Jahre nach dem Auftreten der ersten Psoriasis-Symptomatik (10). Da die Nägel bei Patientinnen und Patienten mit PsA meistens häufiger und schwerer betroffen sind als bei denen mit Psoriasis allein, kann eine starke Nagelbeteiligung bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis ein Indikator für eine nachfolgende Entwicklung von PsA sein (10).

Im Durchschnitt liegen zwischen der Diagnose der Psoriasis und der Diagnose der PsA mehrere Jahre, daher ist es in der täglichen Praxis wichtig, Patientinnen und Patienten mit Psoriasis mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer PsA frühzeitig zu erkennen (13, 14). Nagelpsoriasis, Kopfhaut- und Genitalbefall sowie Arthralgie sind Risikofaktoren für die Entwicklung von PsA bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis. Fast 50 % der Patientinnen und Patienten mit Psoriasis ohne muskuloskeletale Symptome weisen eine subklinische Arthritis auf, die durch bildgebende Verfahren nachgewiesen werden kann (13).

Radiografische Progression

Im Laufe der Zeit wurde die Gefahr für einen aggressiven, erosiven und deformierenden Verlauf der PsA erkannt (15). Ein Großteil der Patientinnen und Patienten (40 - 60 %) entwickelt eine erosive Gelenkerkrankung, die zu einer irreversiblen Beeinträchtigung der Gelenkfunktion führen kann. Fast 20 % der Patientinnen und Patienten sind durch die PsA in ihrer körperlichen Funktionalität eingeschränkt (8, 15, 16). Die Zerstörung der Gelenke kann schon recht früh im Krankheitsverlauf auftreten. So treten bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten im Median zwei Jahre nach Auftreten der ersten Symptome radiologisch sichtbare Schäden auf (15).

Welche Faktoren zum Fortschreiten der PsA führen ist bisher nicht bekannt (5). Der Krankheitsverlauf ist ebenso variabel wie die klinische Manifestation der PsA (15). Mehrere Studien haben gezeigt, dass der Erkrankungsverlauf zwischen einzelnen Patientinnen und Patienten variieren kann und dass im Verlauf der Erkrankung individuell manifestierte Subtypen der Gelenkbeteiligung wechseln oder verschiedene Subtypen gleichzeitig auftreten können (17). In den meisten Fällen wird mit zunehmender Krankheitsdauer eine verstärkte Gelenkbeteiligung beobachtet, wobei ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten mit initialer Monoarthritis oder Oligoarthritis eine Progression zur Polyarthritis aufweist. Bei mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten mit PsA sind im Krankheitsverlauf fünf oder mehr Gelenke betroffen und bei bis zu 20 % kommt es zu einer progressiven Zerstörung betroffener Gelenke (5, 18). Das Risiko eines Fortschreitens der Erkrankung wird in der Regel anhand der Anamnese und der Ergebnisse der ersten klinischen Visiten beurteilt. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen PsA seit mehr als zwei Jahren besteht, ist das Risiko einer Progression von (irreversiblen) Gelenkschäden höher als bei denjenigen mit einer kürzeren Vorgeschichte der Gelenkbeteiligung (11).

Symptomatik

Die klinischen Manifestationen der PsA können in zwei kutane Manifestationen (Psoriasis und Nagelpsoriasis) und vier muskuloskelettale Manifestationen, (Arthritis der peripheren Gelenke, Enthesitis, Daktylitis, axiale Arthritis/Spondylitis) unterteilt werden, welche zusammen die sechs Domänen der PsA bilden (19). Zudem kann PsA extra-muskuloskelettale Manifestationen wie (anteriore) Uveitis oder eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung umfassen (10, 15, 20, 21).

Die individuelle Ausprägung der muskuloskelettalen bzw. kutanen Symptomatik kann bei den Patientinnen und Patienten unterschiedlich sein. Eine leichte Psoriasis-Symptomatik korreliert nicht zwangsläufig mit milden muskuloskelettalen Symptomen. Vielmehr weisen viele Patientinnen und Patienten mit PsA mit leichter Psoriasis-Symptomatik eine aktive, schwerwiegende muskuloskelettale Symptomatik auf. Wiederum können Patientinnen und Patienten mit PsA mit einer schweren Psoriasis nur leichte muskuloskelettale Symptome zeigen (5).

Kutane Manifestationen

Psoriasis und Nagelpsoriasis

Die dermatologischen Symptome der Psoriasis zeigen sich durch klar abgegrenzte und deutlich sichtbare Hautläsionen (Plaques), die durch Rötung (Erythem), Schuppung (Desquamation) und Verdickung der Haut (Induration) charakterisiert sind (9, 11, 22). Die psoriatischen Plaques können auf der gesamten Haut einschließlich des Genitalbereiches und der Kopfhaut auftreten. Am häufigsten sind die Ellenbogen und Knie, aber auch die Handflächen und Fußsohlen und die Lendenwirbel- und Kreuzbeinregion (lumbosakraler Bereich) betroffen (23). Die Größe der individuellen Plaques variiert von einzelnen kleinen Läsionen mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern bis hin zu großflächigen Arealen, die das gesamte Hautorgan betreffen können (22, 24-28). Die Hautläsionen werden häufig von starkem Juckreiz, Schuppung und Schmerzen begleitet, was zu funktionellen Einschränkungen führen kann (25).

Bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten mit PsA sind neben der Haut auch die Finger- und Fußnägel von Psoriasis betroffen (29). Typische Nagelveränderungen betreffen sowohl das Nagelbett als auch die Nagelmatrix und manifestieren sich beispielsweise in weißlichen, gelblichen oder bräunlichen Flecken, die auch als Ölflecken bezeichnet werden. Die Nägel können außerdem von punktförmigen Einsenkungen der Nagelplatte (Tüpfel- oder Grübchennägel), Blutungen des Nagelbetts, Rissen, Splitterung und Verdickung betroffen oder komplett zerstört sein (Onycholyse) (26, 30).

Die Manifestation der Psoriasis, insbesondere an sensiblen Körperstellen wie Kopfhaut, Genitalbereich oder an den Handflächen und Fußsohlen, stellt häufig zusätzlich eine emotionale Belastung dar und die betroffenen Patientinnen und Patienten sind dementsprechend auch psychisch stark belastet (23). Sie leiden aufgrund der auffallenden Veränderungen ihres äußeren Erscheinungsbildes häufig unter einem geringen Selbstwertgefühl sowie unter Einschränkungen ihrer sozialen Aktivitäten (23, 31, 32). Patientinnen und Patienten mit Psoriasis mit Nagelbeteiligung sind häufig schwerer erkrankt als Patientinnen und Patienten ohne Nagelbeteiligung und ihre Lebensqualität ist durch die Erkrankung deutlich eingeschränkt (26).

Muskuloskelettale Manifestationen

Arthritis der peripheren Gelenke

Bei PsA spielt das Entzündungsgeschehen in den Gelenken eine zentrale Rolle. Die damit einhergehenden Schmerzen werden von den Patientinnen und Patienten als besonders belastend wahrgenommen. Die chronische Synovitis, bei der die innere Gewebeschicht der Gelenkkapsel entzündet ist, kann mit destruktiven, irreversiblen Gelenkschäden einhergehen (5).

Es wird zwischen verschiedenen Subtypen der Arthritis unterschieden (15):

- Monoarthritis: nur ein Gelenk ist betroffen
- asymmetrische Oligoarthritis: weniger als fünf Gelenke sind betroffen und der Gelenkbefall ist typischerweise asymmetrisch
- symmetrische Polyarthritis: fünf oder mehr Gelenke sind betroffen mit einer ähnlichen symmetrischen Verteilung wie bei der rheumatoiden Arthritis (RA)
- Arthritis der distalen Interphalangealgelenke: Gelenke zwischen den Knochen der Fingerglieder und Zehenglieder sind betroffen
- Arthritis mutilans: schwere, degenerative, deformierende Manifestation, die durch teleskopartige Verkürzung von Fingern und Zehen gekennzeichnet ist

Enthesitis

Patientinnen und Patienten mit PsA können auch eine Enthesitis, also eine Entzündung der Sehnenansätze (Enthesen) am Knochen aufweisen. Die Enthesen bestehen aus dichtem Kollagen und Faserknorpel und grenzen an Schleimbeutel und Synovialgewebe an. Enthesitis geht in der Regel mit Schmerzen und Beschwerden an Sehnen oder Bändern sowie mit Morgensteifigkeit einher. Bei der Untersuchung zeigen sich in der Regel Druckempfindlichkeit, Wärme und/oder Schwellungen der betroffenen Körperstellen. Enthesitis kann an vielen Körperstellen auftreten, am häufigsten sind jedoch der Ansatz der Achillessehne im Fersenbein und die Plantarfaszie betroffen. Das Vorhandensein von Enthesitis kann Patientinnen und Patienten mit PsA von denen mit RA unterscheiden (15).

Daktylitis

Bei der Daktylitis schwillt der gesamte Finger bzw. Zeh an, im Gegensatz zur Synovitis, bei der die Schwellung auf die Gelenke beschränkt ist. Die Schwellung von gesamten Fingern bzw. Zehen ist eine Folge der Entzündung der an das Gelenk angrenzenden Weichteile und Sehnen und geht mit Rötung und Druckschmerzhaftigkeit des gesamten Fingers oder Zehs einher (15).

Axiale Arthritis/Spondylitis

Unter Spondylitis versteht man die Entzündung eines oder mehrerer Wirbelgelenke (Zwischenwirbel- und Costovertebralgelenke) oder der Iliosakralgelenke. Patientinnen und Patienten mit Spondylitis leiden unter Rücken- und/oder Gesäßschmerzen, die typischerweise morgens nach dem Aufstehen aufgrund der längeren Ruhigstellung während der Nacht stärker ausgeprägt sind und eine länger als eine Stunde andauernde Morgensteifigkeit verursachen (15).

Extra-muskuloskelettale Manifestationen

Uveitis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind charakteristische extra-muskuloskelettale Manifestationen, die für die Patientinnen und Patienten zusätzlich belastend sein können (20). Die Prävalenzen von Uveitis und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen liegen bei Patientinnen und Patienten mit PsA bei 7 - 18 % bzw. 3 % (5, 33). Diese Manifestationen können sich erheblich auf die Auswahl der PsA-Behandlung auswirken, da nicht alle Behandlungsoptionen bei einer vorliegenden Uveitis bzw. chronisch entzündlichen Darmerkrankung geeignet sind (5).

Komorbiditäten

Zu den typischen Komorbiditäten der PsA gehören kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und Risikofaktoren (z. B. Herzinfarkt und Bluthochdruck), metabolische Veränderungen (z. B. Hyperlipidämie, Diabetes mellitus Typ 2, nichtalkoholische Fettleber, Adipositas), psychische Erkrankungen (z. B. Depression), Fibromyalgie und Osteoporose, welche die Lebenserwartung und Lebensqualität zusätzlich beeinträchtigen können (5, 7, 21, 34, 35). Dabei kann der bei der PsA anhaltende systemische Entzündungsprozess Komorbiditäten begünstigen oder deren Schweregrad erhöhen (10). Die Komorbiditäten werden im Folgenden näher beschrieben:

PsA wird mit einer erhöhten Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen (z. B. Herzinfarkt) in Verbindung gebracht (5). Darüber hinaus weisen Patientinnen und Patienten mit PsA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine höhere Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus Typ 2, nichtalkoholische Fettleber und einer Kombination dieser Faktoren (d. h. das metabolische Syndrom) auf. Diese kardiometabolischen Erkrankungen können auch mit einer erhöhten Krankheitsaktivität der PsA verbunden sein (5).

Darüber hinaus tritt Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit PsA besonders häufig auf und hat einen limitierenden Einfluss auf die körperliche Funktion, Lebensqualität und das Therapieansprechen. Zudem wird PsA mit einem erhöhten Body-Mass-Index in Verbindung gebracht (5). In den Bimekizumab-Studien, die in der Indikation PsA durchgeführt wurden, lag der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) bei 29,2 bis 29,8 kg/m² und das Durchschnittsgewicht der Patientinnen und Patienten bei 85,7 kg (36-39).

10 - 30 % der Patientinnen und Patienten mit PsA leiden unter Depressionen und Angstzuständen sowie ca. 30 % an Fibromyalgie oder einer zentralen Schmerzsensibilisierung („Schmerzgedächtnis“). Depressionen, Angstzustände und Fibromyalgie haben einen erheblichen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse, weshalb diese Komorbiditäten erkannt und behandelt werden sollten, um die angestrebten Therapieziele zu erreichen (5).

Weiterhin wird Osteoporose zu den typischen Komorbiditäten einer PsA gezählt (35). Studien haben gezeigt, dass Patientinnen und Patienten mit PsA ein erhöhtes Risiko haben, an Osteoporose zu erkranken und dass es einen Zusammenhang zwischen allgemeinem Knochen-schwund und Knochenerosionen bei PsA gibt. Einhergehend mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose ist auch die Wahrscheinlichkeit von Knochenbrüchen bei Patientinnen und Patienten mit PsA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht (35, 40).

Geschlechts- und Altersspezifische Besonderheiten

Grundsätzlich kann eine PsA in jedem Alter auftreten. Die Erkrankung manifestiert sich jedoch am häufigsten im Alter zwischen 30 und 50 Jahren. Die Erkrankung tritt bei Frauen und Männern gleich häufig auf (9, 12, 21, 41). Vereinzelt Hinweise deuten darauf hin, dass Frauen tendenziell häufiger betroffen sein könnten (42, 43). Zudem ist bekannt, dass Männer in einem Verhältnis von 3:1 häufiger eine axiale Manifestation aufweisen als Frauen (12).

Krankheitslast und Lebensqualität

PsA ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die mit einer erheblichen Krankheitslast verbunden ist (34). Die Erkrankung hat häufig trotz Behandlung Auswirkungen auf die körperliche Aktivität, die Fähigkeit bestimmte Tätigkeiten auszuüben, die Arbeitsproduktivität und die berufliche Laufbahn. Darüber hinaus wird PsA mit langfristiger Arbeitsunfähigkeit und Fehlzeiten in Verbindung gebracht (11).

Bedingt durch Schmerzen und Funktionseinschränkungen der Gelenke können Patientinnen und Patienten mit PsA einfache Bewegungsabläufe, wie das tägliche Anziehen oder Treppensteigen häufig nur eingeschränkt ausführen (44). Dabei geht das Fortschreiten der Gelenkerosion mit zunehmenden körperlichen Einschränkungen im Alltag einher.

Insbesondere Schmerzen beeinträchtigen die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit PsA (2, 10), sodass eine Schmerzreduktion in qualitativen Studien von Patientinnen und Patienten als wichtigstes Behandlungsergebnis eingestuft wird. Zudem wird die mit dem chronischen Schmerz einhergehende Fatigue, abhängig von der Krankheitsaktivität und weiteren Faktoren wie dem psychischen Wohlbefinden, von den Patientinnen und Patienten häufig als stark belastend empfunden (2).

Bei vielen Patientinnen und Patienten mit PsA beeinträchtigt die Erkrankung auch die psychische Verfassung. Dies äußert sich in Schlafstörungen und damit verbundener Müdigkeit, geringer Stressbelastbarkeit, Depressionen, Stimmungs- und Verhaltensänderungen und einer negativen Selbstwahrnehmung ihres Körpers. Für viele Patientinnen und Patienten stellt das Auftreten von psoriatischen Plaques an sichtbaren Stellen wie Kopf, Händen und Nägeln eine besondere Belastung dar und geht mit Scham, Stigmatisierung und psychosozialen Problemen einher (5, 23, 25, 45, 46). PsA kann sich auch auf das emotionale und geistige Wohlbefinden, auf Liebesbeziehungen oder Intimität und auf die Beziehungen zu Familie und Freunden auswirken. Patientinnen und Patienten mit PsA nehmen seltener an sozialen Aktivitäten teil (5). Des Weiteren beeinflussen die Manifestationen der PsA Aspekte des alltäglichen Lebens wie die Kleiderwahl, Hobbies oder die sportliche Aktivität (47-49). Somit haben Patientinnen und Patienten mit PsA im Allgemeinen eine deutlich eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (11).

Insgesamt ist die Beeinträchtigung der körperlichen und der psychischen Verfassung von Patientinnen und Patienten mit PsA vergleichbar mit der von Patientinnen und Patienten mit Krebs, Herzkrankheiten und Depressionen (7).

3.2.1.2 Diagnose und Klassifikation der PsA

Diagnose

Die heterogene Symptomatik der PsA mit verschiedenen klinischen Manifestationen erschwert die Diagnose und damit eine frühzeitige Therapie (20, 50). Zudem können sich die muskuloskelettalen Symptome der PsA mit denen vieler anderer entzündlich, rheumatischer Erkrankungen überschneiden, darunter Osteoarthritis, RA und anderen Spondyloarthritiden, sodass PsA häufig falsch diagnostiziert wird (5). Die Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis, die eine PsA aufweisen oder entwickeln, erfolgt in der Regel etwa 8 - 10 Jahre nach dem Auftreten der ersten Psoriasis-Symptomatik (10). Eine genaue und rechtzeitige Diagnosestellung ist jedoch von essenzieller Bedeutung, um eine schnelle Therapie zu ermöglichen und somit das Fortschreiten von irreversiblen Gelenkschäden zu vermeiden (51-53).

Für PsA existieren keine validierten Diagnosekriterien, daher werden bei der Diagnose mehrere Faktoren berücksichtigt. Zu diesen Faktoren gehören in der Regel eine Anamnese und körperliche Untersuchung sowie Ergebnisse der Bildgebung und Laborbefunde (51-53). Aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes sollte die Diagnosestellung in Zusammenarbeit zwischen den Fachrichtungen Rheumatologie, Dermatologie und ggf. Radiologie erfolgen (18).

Anamnese und körperliche Untersuchungen

Die Grundlage der Diagnose bilden die körperliche Untersuchung und eine umfangreiche Anamnese der Patientinnen und Patienten. Dabei spielt insbesondere eine gründliche Untersuchung der Gelenke eine wichtige Rolle, da in den bildgebenden Verfahren häufig keine eindeutigen Hinweise auf strukturelle Veränderungen bzw. keine eindeutigen Laborbefunde vorliegen. Zudem kann die Familienanamnese wichtige diagnostische Hinweise liefern (54).

Bildgebung

Die Bildgebung kann in der klinischen Praxis wichtige Informationen zur Identifizierung und Unterscheidung zwischen PsA und anderen Formen von entzündlicher Arthritis liefern. Die CASPAR-Kriterien (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) definieren den röntgenologischen Nachweis von Knochenneubildung als charakteristisches Merkmal der PsA. Im Gegensatz dazu umfassen die röntgenologischen Veränderungen bei RA eine Demineralisierung und einen gleichmäßigen Knochenverlust ohne Knochenneubildung. Beim PsA-Subtyp der schweren Arthritis mutilans lässt sich die Osteolyse röntgenologisch anhand von Knochenresorption, (z. B. Pencil-in-Cup-Deformitäten), vollständiger Gelenkerosion und Subluxation erkennen (6, 9).

Zu den weiteren charakteristischen Merkmalen der PsA, die sich im Ultraschall erkennen lassen, gehören Ankylose, Enthesitis, Erosionen der Knochenrinde, Knorpelläsionen und Synovitis. Das Erscheinungsbild der Synovitis als verdicktes, hypoechoisches, nicht verschiebbares intraartikuläres Gewebe ist bei der PsA und anderen Formen der Arthritiden ähnlich (6, 9).

Die Verteilung der betroffenen Gelenke kann variieren und ist bei Patientinnen und Patienten mit PsA oft asymmetrisch im Gegensatz zur symmetrischen Verteilung bei RA. Bei PsA tritt die Synovitis der distalen Interphalangealgelenke im Gegensatz zu RA häufiger auf, und geht typischerweise mit Nagelpsoriasis einher (6, 9). Darüber hinaus ist eine Beugesynovitis in Verbindung mit einer Daktylitis ein Ergebnis der Bildgebung das stark auf eine PsA hindeutet. Eine Entzündung des Iliosakralgelenks kann ebenfalls ein Merkmal der PsA sein, das bei RA oder Osteoarthritis nicht auftritt (6). Eine einseitige Entzündung des Iliosakralgelenks mit voluminösen paramarginalen und vertikalen Syndesmophyten (d. h. knöchernen Wucherungen, die sich von den Wirbelsäulenbändern ausbreiten) kann zur Unterscheidung der PsA von der AS verwendet werden, bei der sich die axiale Beteiligung in der Regel bilateral und ohne paramarginale Syndesmophyten darstellt (6, 41).

Laboranalyse

Die Labordiagnostik kann weitere Hinweise für die Abgrenzung zu anderen entzündlichen Erkrankungen liefern. Eindeutige Marker zur Diagnose einer PsA gibt es nicht, relevante Laborparameter zur Abgrenzung gegenüber RA sind jedoch der Rheumafaktor (RF) sowie Anti-zyklische citrullinierte Peptid-Antikörper (Anti Cyclic Citrullinated Peptide (CCP) antibodies) gegen das zyklische citrullinierte Peptid (55). Im Gegensatz zur RA, bei der bei ca. 80 % der Patientinnen und Patienten der Test auf RF positiv auffällt, ist dieser bei 95 % der Patientinnen und Patienten mit PsA negativ (18, 56). Weitere wichtige Laborparameter zur Diagnose und Kontrolle des Krankheitsverlaufs sowie zur Prüfung des Therapieansprechens sind die Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP) und die Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) (18). Diese Laborbefunde werden häufig auch zur Beurteilung der PsA-Krankheitsaktivität genutzt, sind jedoch nicht spezifisch für PsA.

Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose erfordert in der täglichen Praxis die Beurteilung klinischer Zeichen und Symptome, um PsA von RA, AS, Gicht und Osteoarthritis zu unterscheiden. Ein Unterscheidungsmerkmal zwischen PsA und anderen entzündlichen Arthritiden ist die Beteiligung der distalen Interphalangealgelenke. Daktylitis und Enthesitis sind charakteristische Merkmale von Spondyloarthritiden (15). Daktylitis ist bei anderen Arten von Arthritis, mit Ausnahme von Gicht oder Pseudogicht, ungewöhnlich. Da jedoch schätzungsweise nur bis zu 50 % der Patientinnen und Patienten mit PsA von einer Daktylitis betroffen sind, kann ihr Fehlen nicht als Ausschlusskriterium für die Diagnose einer PsA dienen (6, 41). Enthesitis tritt bei etwa 35 % der Patientinnen und Patienten mit PsA auf. Typischerweise wird in den frühen Stadien der PsA zunächst eine Enthesitis an den distalen Interphalangealgelenken beobachtet. Enthesitis tritt jedoch auch bei Patientinnen und Patienten mit anderen Arten von Spondyloarthritiden auf, und es kann schwierig sein, zwischen Enthesitis und schmerzhaften Stellen bei Fibromyalgie zu unterscheiden. Daher sollten bei der Differentialdiagnose auch die von Enthesitis betroffenen Körperstellen berücksichtigt werden: Enthesitis im Zusammenhang mit PsA tritt am häufigsten an der Achillessehne, der Plantarfaszie, dem Ansatz der Patellasehne, dem Ansatz des Quadrizeps, dem Beckenkamm, dem Epikondylus und der Supraspinatussehne auf (20). Spondylitis, also die Entzündung eines oder mehrerer Wirbel bzw. Wirbelkörper, kann ebenfalls ein charakteristisches Merkmal der PsA sein (41).

Klassifikation der Psoriasis-Arthritis

Über Jahrzehnte hat sich kein einheitliches Klassifizierungssystem in der klinischen Forschung durchgesetzt. Im Jahr 2000 entwickelte ein internationales rheumatologisches Konsortium eine neue, robuste und datengestützte Klassifikation, welche schließlich im Jahr 2006 veröffentlicht wurde (Tabelle 3-2). Das CASPAR-System berücksichtigt ein breiteres Spektrum von Merkmalen und überschneidet sich mit dem ersten Klassifizierungssystem von Moll und Wright, welches PsA als seronegative Spondyloarthritis mit Befall der peripheren Gelenke und des Stammskeletts und gleichzeitigem Vorliegen einer Psoriasis klassifiziert (57). Das CASPAR-System ermöglicht darüber hinaus auch die Klassifizierung von Patientinnen und Patienten mit PsA ohne Psoriasis oder mit positivem Rheumafaktor, sofern die Patientinnen und Patienten andere Schlüsselmerkmale der PsA aufweisen. In der Entwicklungskohorte wies CASPAR eine hohe Sensitivität (91,4 %) und Spezifität (98,7 %) auf, die sich anschließend in zahlreichen unabhängigen Studien bestätigten (5, 13).

Tabelle 3-2: CASPAR-Kriterien zur Klassifikation einer PsA

CASPAR- Klassifikationskriterien der PsA	
1. Um die CASPAR-Kriterien zu erfüllen, müssen Patientinnen und Patienten eine entzündliche muskuloskeletale Manifestation (Gelenk, Wirbelsäule oder Entthese) aufweisen, die durch Schwellungen, Schmerzen und/oder Steifigkeit gekennzeichnet ist UND	
2. einen Score von mindestens 3 Punkten aus den folgenden Kategorien aufweisen:	
Kategorie	Punkte
2.1) Nachweis einer aktuell bestehenden Psoriasis, eine Psoriasis in der Vorgeschichte oder eine positive Familienanamnese für Psoriasis: Unter einer aktuell bestehenden Psoriasis versteht man eine Psoriasis-erkrankung der Haut oder Kopfhaut, die von Rheumatologinnen und Rheumatologen oder Dermatologinnen und Dermatologen diagnostiziert wird. Eine Psoriasis in der Vorgeschichte ist definiert als eine positive Anamnese für Psoriasis, die von einer Patientin bzw. einem Patienten, Hausärztinnen und Hausärzten, Dermatologinnen und Dermatologen, Rheumatologinnen und Rheumatologen oder anderen qualifizierten Gesundheitsdienstleisterinnen und Gesundheitsdienstleistern beurteilt wurde. Eine positive Familienanamnese für Psoriasis ist definiert als positive Anamnese für Psoriasis bei einem Verwandten ersten oder zweiten Grades nach Angaben der Patientinnen und Patienten.	2 oder 1 oder 1
2.2) Typische psoriatische Nageldystrophie, einschließlich Onycholyse, Lochfraß und Hyperkeratose, die bei der körperlichen Untersuchung festgestellt wurde.	1
2.3) Ein negatives Rheumafaktor-Testergebnis durch eine beliebige Methode (außer Latex-Bestimmungsmethode), vorzugsweise jedoch durch einen Enzymimmunoassay oder Nephelometrie, entsprechend dem örtlichen Laborreferenzbereich.	1
2.4) Entweder aktuell bestehende Daktylitis, definiert als Schwellung eines gesamten Fingers/Zehs, oder eine von einem Rheumatologen/ einer Rheumatologin festgestellte Daktylitis in der Anamnese.	1
2.5) Röntgenologisch nachweisbare juxtaartikuläre Knochenneubildung, welche sich als undefinierte Verknöcherung in der Nähe der Gelenkränder (jedoch ohne Osteophytenbildung) auf einfachen Röntgenbildern von Händen und Füßen zeigt.	1
Quelle: (58)	

Krankheitsaktivität und Schweregrade

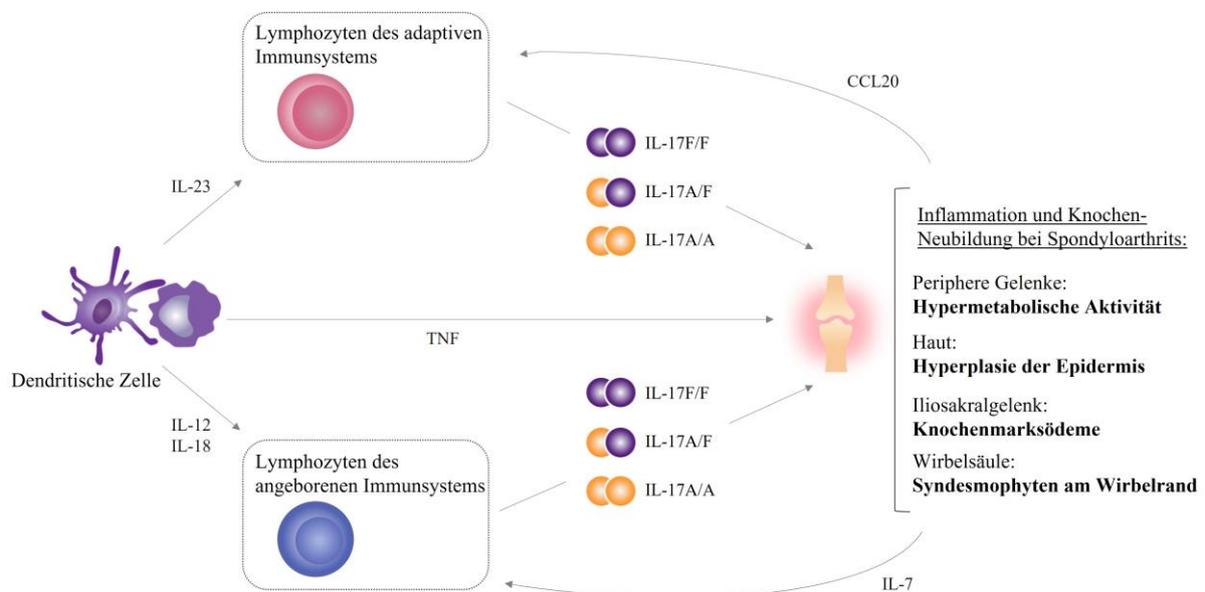
Die ursprünglich publizierte Empfehlung der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) die Schwere der Erkrankung in leicht, mittelschwer und schwer zu unterteilen, wurde im Zuge der Aktualisierung von 2015 wieder revidiert, da die Grenzwerte nicht evidenzbasiert oder universell auf alle Patientinnen und Patienten anwendbar waren. Die Behandlungsentscheidungen für einzelne Patientinnen und Patienten können demnach patientenindividuell von der Krankheitsaktivität, prognostischen Faktoren, Komorbiditäten und dem lokalen Zugang zu Therapien abhängen, sodass es keine starren Kriterien für die Krankheitsaktivität oder den Schweregrad gibt (19).

3.2.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren

Bei PsA handelt es sich um eine multifaktorielle, chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, deren Ätiologie nicht vollständig geklärt ist. Bekannt ist, dass genetische, umweltbedingte und immunologische Faktoren eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von Immunreaktionen spielen, die zur Entwicklung von PsA führen können (5).

Pathogenese

Der chronischen Entzündung bei PsA liegen fehlgesteuerte immunologische Prozesse zu Grunde, an denen Zellen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems, sowie eine Vielzahl von Zytokinen beteiligt sind. Insbesondere die Aktivierung der proinflammatorischen Zytokine IL-23 und IL-17 ist sowohl mit kutanen als auch muskuloskelettalen Manifestationen der PsA assoziiert. Präklinische und klinische Daten deuten darauf hin, dass Knochenerosion und Knochenneubildung bei PsA gleichzeitig an verschiedenen anatomischen Stellen auftreten können, wobei IL-17A eine komplexe Rolle bei diesen Prozessen spielt (59).



Quelle: UCB Pharma GmbH

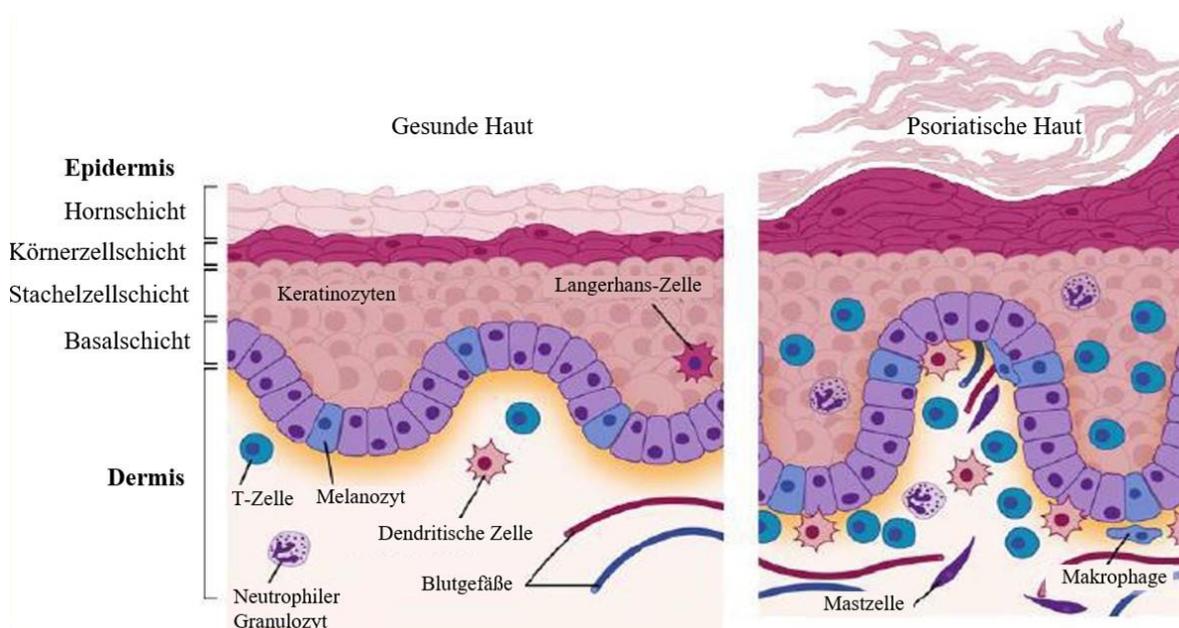
Abbildung 3-2: IL17A/F-vermitteltes Entzündungsgeschehen bei PsA

Aktivierte dendritische Zellen sezernieren pro-inflammatorische Zytokine wie IL-12, IL-18 und IL-23. IL-23 führt zur Aktivierung von Zellen des adaptiven Immunsystems, insbesondere zur Differenzierung von naiven T-Zellen zu T_H17 -Zellen. Diese schütten die pro-inflammatorischen „Zwillings-Zytokine“ IL-17A und IL-17F aus. Darüber hinaus sezernieren verschiedene Zellen des angeborenen Immunsystems IL-17A und IL-17F unabhängig von IL-23. IL-17A und IL-17F können in psoriatischen Hautläsionen bzw. in der Synovialflüssigkeit von Patientinnen und Patienten mit PsA nachgewiesen werden. IL-17A und IL-17F führen in Synergie mit $TNF-\alpha$ zu einer erhöhten Expression pro-inflammatorischer Zytokine, welche das typische Entzündungsgeschehen an der Haut und den Gelenken der betroffenen Patientinnen und Patienten vermitteln. Darüber hinaus wirken sie rückkoppelnd auf die Zellen des Immunsystems, was schließlich zu einer verstärkten und chronifizierten Immunantwort führt.

Nach einem vereinfachten Modell zur Krankheitsentstehung (Abbildung 3-2) werden zu Beginn der Entzündungskaskade dendritische Zellen aktiviert, welche daraufhin pro-inflammatorische Zytokine, wie IL-12, IL-18 und IL-23 sezernieren. IL-23 führt zur Aktivierung von Zellen des adaptiven Immunsystems, insbesondere zur Differenzierung von naiven T-Zellen zu T_{H17} -Zellen. Diese sezernieren pro-inflammatorische Botenstoffe. Eine besondere Bedeutung kommt dabei den pro-inflammatorischen „Zwillings-Zytokinen“ IL-17A und IL-17F zu. Während die Ausschüttung der beiden Zytokine durch T_{H17} -Zellen (Zellen des adaptiven Immunsystems) IL-23-abhängig erfolgt, sezernieren verschiedene Zellen des angeborenen Immunsystems IL-17A und IL-17F unabhängig von IL-23.

Kutane Manifestation

IL-17A und IL-17F binden an die IL-17 Rezeptoren auf den hornbildenden Zellen der Epidermis (Keratinozyten) und bewirken dadurch sowohl eine Aktivierung als auch eine Hyperproliferation der Keratinozyten. Die Hyperproliferation führt zur Entstehung der typischen erhabenen und schuppigen Hautläsionen (Plaques) (Abbildung 3-3). Außerdem bewirkt die Aktivierung die Produktion antimikrobieller Peptide und pro-inflammatorischer Zytokine/Chemokine (9, 60).



Quelle: Modifiziert nach Crow, 2012 (61)

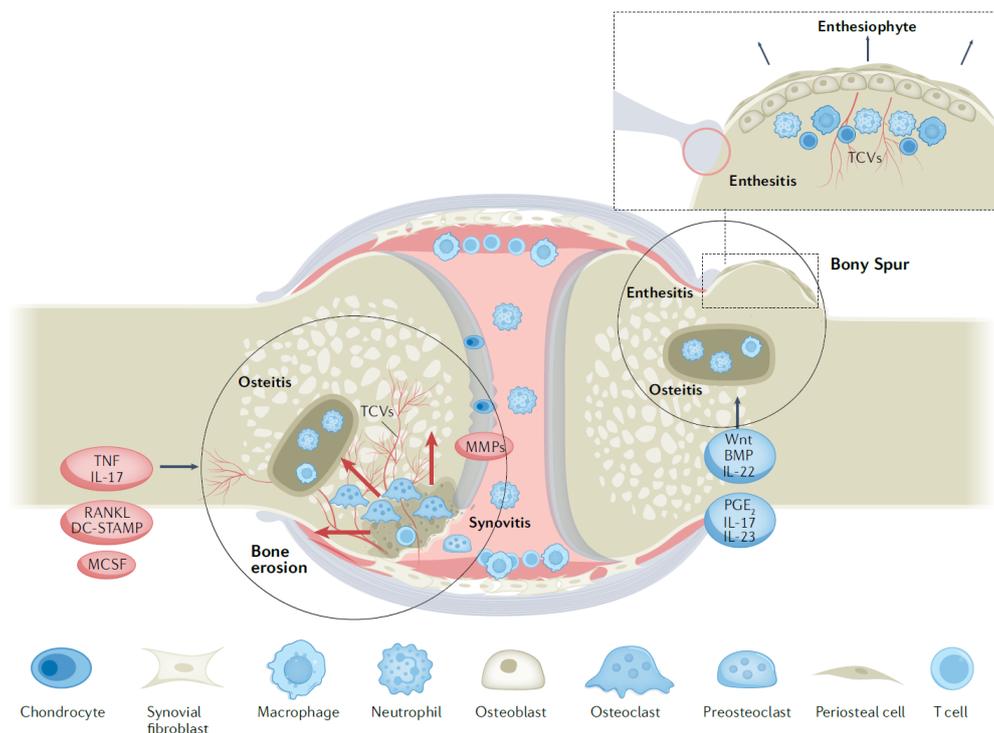
Abbildung 3-3: Pathologie der kutanen Manifestation der PsA
Gesunde Haut (links) und psoriatische Hautläsion (rechts)

Diese pro-inflammatorischen Mediatoren induzieren eine verstärkte Vaskularisierung der betroffenen Hautregion, was zur typischen Rötung (Erythem) der psoriatischen Läsionen führt (9, 60). Des Weiteren bewirken sie, dass weitere Immunzellen, wie neutrophile Granulozyten, in das entzündete Gewebe einwandern. Darüber hinaus wirken sie rückkoppelnd auf die Zellen des Immunsystems, was schließlich zu einer verstärkten und chronifizierten Immunantwort führt.

Muskuloskeletale Manifestation

Der IL-23/IL-17 Signalweg ist auch bei der muskuloskeletalen Manifestation von zentraler Bedeutung. Man geht davon aus, dass dieser Signalweg bei der Expression pro-inflammatorischer Zytokine in der Synovialflüssigkeit von Patientinnen und Patienten mit PsA eine bedeutende Rolle spielt und somit entscheidend zur chronischen Entzündung der Gelenke beiträgt (9, 60).

Es besteht die Annahme, dass Trauma, eine biomechanische Belastung oder Pathogene an der Sehnenansatzstelle bei der muskuloskeletalen Manifestation eine besondere Rolle spielen, da diese Faktoren zur Folge haben, dass unter anderem TNF- α , IL-17, IL-23, IL-22 und Receptor Activator of NF- κ B Ligand (RANKL) freigesetzt und aktiviert werden. Dies führt zu einer Akkumulation und Aktivierung von Osteoklasten in den Gelenken, wodurch Synovitis, Knochenerosionen und abnorme Knochenbildungen entstehen (Abbildung 3-4) (18, 50, 62, 63).



Quelle: (63)

Abbildung 3-4: Pathologie der muskuloskeletalen Manifestation der PsA

Risikofaktoren

Studien zur familiären Vererbung weisen auf eine starke genetische Prädisposition der PsA hin, die insbesondere mit Humanen Leukozytenantigenen (Human Leukocyte Antigen, HLA) assoziiert ist. Dementsprechend unterstützt Psoriasis oder PsA bei einem Familienmitglied einer Patientin bzw. eines Patienten mit Verdacht auf PsA die Diagnose (62). Es besteht zudem die Annahme, dass die Unterschiede im Genotyp, insbesondere in der HLA-Region, die Heterogenität der Ausprägung der Symptomatik sowie des Krankheitsverlaufes erklären (5, 64). Psoriasis und PsA sind unter anderem mit Genen, die für die HLA-Klasse-I-Moleküle kodieren, assoziiert. Insbesondere HLA-B*27, HLA-B*38, HLA-B*08 und HLA-B*39 werden mit einigen PsA-Phänotypen in Verbindung gebracht (5, 50, 62, 65). Mithilfe von HLA-Klasse-I-Molekülen werden körperfremde Strukturen (z. B. Viruspartikel bei einer viralen Infektion) erkannt und eliminiert (5). Des Weiteren wird der bei PsA fehlregulierte IL-23/IL-17-Signalweg mit einer genetischen Prädisposition in Verbindung gebracht (56, 65, 66). Hervorzuheben ist, dass alle PsA-spezifischen Allele für Proteine kodieren, die an der Aktivierung des Immunsystems beteiligt sind, was die Bedeutung fehlgesteuerter immunologischer Prozesse bei der Pathogenese der PsA unterstreicht (5).

Neben genetischen Faktoren gibt es eine Reihe von weiteren Faktoren, welche mit der Entwicklung von PsA in Verbindung stehen können. Zu diesen Faktoren gehören Trauma des Bewegungsapparats, Fettleibigkeit und Infektionen, die im Folgenden näher beschrieben werden. Der Zusammenhang von PsA mit Stress oder Angstzuständen, exzessivem Alkoholkonsum oder Rauchen ist umstritten (5, 67).

Durch Studien zur Umweltexposition von Patientinnen und Patienten mit PsA wurden physische Traumata des Bewegungsapparats mit der Krankheitsentstehung in Verbindung gebracht (5, 50, 67). Die Assoziation mit Traumata ist nicht auf schwere Traumata beschränkt, was mit der Hypothese übereinstimmt, dass Mikrotraumata an enthesialen Stellen ein entscheidender krankheitsauslösender Faktor sein könnte (5). Patientinnen und Patienten mit PsA weisen an Stellen der Gelenke, die mechanisch belastet werden, Anzeichen für die Bildung von Enthesophyten auf, während dies bei gesunden Kontrollpersonen nicht der Fall ist (50). Zudem kann eine Enthesitis durch biomechanische Belastungen und Mikrotraumata verursacht werden, welche eine angeborene Immunreaktion auslösen (67). Dieser Befund könnte möglicherweise den Zusammenhang zwischen PsA und Übergewicht erklären, wobei eine höhere mechanische Belastung an den Entesen in diesem Fall eine Folge des erhöhten Körpergewichts ist (5, 50, 67). Da Fettgewebe zahlreiche entzündungsfördernde Mediatoren enthält, könnten diese insbesondere bei übergewichtigen Patientinnen und Patienten zur pathologischen Aktivierung des Immunsystems, welche mit PsA assoziiert ist, beitragen (5).

Studien deuten darauf hin, dass auch Infektionen PsA auslösen können (5, 50). Psoriasis und PsA treten beispielsweise bei Personen mit einer Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion häufiger und mit schwererem Krankheitsverlauf auf als in der Allgemeinbevölkerung (5). Zudem wurden auch infektiöser Durchfall und Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Antibiotikabehandlung erfordern, mit PsA in Verbindung gebracht (50, 67).

3.2.1.4 Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers beinhaltet erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Anhand der Art der Vorbehandlung hat der G-BA die Zielpopulation in die folgenden Teilanwendungsgebiete aufgeteilt:

- Teilanwendungsgebiet A: Behandlung Erwachsener mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- Teilanwendungsgebiet B: Behandlung Erwachsener mit aktiver PsA, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Charakteristik und Größe der Zielpopulation bzw. der Teilanwendungsgebiete A und B werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

3.2.2.1 Therapieziele

Aufgrund der heterogenen Symptomatik der PsA stellt eine frühzeitige Diagnosestellung und adäquate Therapie eine Herausforderung dar (20, 50). Eine frühzeitige Diagnose und nachfolgend ein schneller Therapiebeginn sind jedoch essenziell, um irreversible Gelenkschäden und eine (weitere) Beeinträchtigung der körperlichen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität zu verhindern (13, 50-53). Darüber hinaus ist PsA mit einer erheblichen Krankheitslast verbunden, welche sich im Krankheitsverlauf durch die zunehmende Symptomatik weiter erhöhen kann (34). Dies führt zu einem hohen therapeutischen Bedarf, der aktuell nicht ausreichend gedeckt werden kann (11, 68, 69).

Behandlungsziele sind die Linderung und Kontrolle der kutanen und muskuloskelettalen Symptome, die Verbesserung der körperlichen Funktion, die Verhinderung struktureller Gelenkschäden sowie die Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Das Behandlungsziel sollte Remission oder, wenn diese nicht erreicht werden kann, eine minimale/geringe Krankheitsaktivität sein (11, 34). Behandlungsentscheidungen sollten von Patientinnen und Patienten und Ärztinnen und Ärzten unter Berücksichtigung aller individuellen Ausprägungen der Erkrankung und der Behandlungsoptionen gemeinsam getroffen werden (34). Die oben aufgeführten Behandlungsziele werden auch in den Grundsätzen der internationalen Leitlinien der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) und der GRAPPA definiert (19, 70-72).

3.2.2.2 Aktuelle Therapieoptionen und Behandlungsmanagement

Rheumatologinnen und Rheumatologen sind die Spezialisten, die in erster Linie die muskuloskelettalen Manifestationen von Patientinnen und Patienten mit PsA behandeln sollten; bei einer klinisch bedeutsamen kutanen Manifestation sollten Rheumatologinnen und Rheumatologen und Dermatologinnen und Dermatologen bei der Diagnosestellung und Behandlung zusammenarbeiten (71). Für die Behandlung der Psoriasis liegt eine deutsche S3-Leitlinie vor (73). Therapieentscheidungen müssen individuell und gemeinsam von Patientinnen und Patienten mit deren Ärztinnen und Ärzten getroffen werden. Die Wahl der Behandlung kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden:

- Krankheitsaktivität
- strukturelle Schäden
- Komorbiditäten

- vorangegangene Therapien
- vorliegende Domänen der PsA (Psoriasis, Nagelpsoriasis, Arthritis der peripheren Gelenke, Enthesitis, Daktylitis, axiale Arthritis/Spondylitis)
- Präferenzen der Patientin bzw. des Patienten

In Deutschland orientiert sich das Behandlungsschema grundsätzlich an den internationalen Leitlinien der EULAR und GRAPPA (19, 70-72). Die Arzneimittel, die in Deutschland für die Behandlung der PsA zur Verfügung stehen, werden in Tabelle 3-3 mit ihrem jeweiligen Anwendungsgebiet aufgelistet.

Tabelle 3-3: Angewandte Arzneimittel zur Behandlung der PsA

Wirkstoffklasse	Wirkstoff (Arzneimittel-Beispiele)	Relevantes Anwendungsgebiet (laut Fachinformation)
Lokale/systemische konventionelle Therapien mit Glukokortikosteroiden		
Glukokortikoide	z. B. Betamethason, Dexamethason, Hydrocortison, Prednison	Systemische Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> - Angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) nicht angewandt werden können: Spondarthritis (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität) (74) Intraartikuläre Injektionen: <ul style="list-style-type: none"> - Persistierende Entzündung in einem oder wenigen Gelenken nach Allgemeinbehandlung von chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen, aktivierter Arthrose, akuten Formen der Periarthropathia humeroscapularis (75)
Systemische konventionelle Therapien mit NSAR		
Acetylsalicylsäure	Acetylsalicylsäure	Gemäß Fachinformation zur symptomatischen Behandlung bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und /oder Fieber (76)
Arylessigderivate	z. B. Diclofenac	Gemäß Fachinformation zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung (77)
Arylpropionsäure-derivate	z. B. Ibuprofen	Gemäß Fachinformation zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung (78)
Anthranilsäure-derivate	z. B. Etofenamat	Gemäß Fachinformation zur symptomatischen Behandlung von starken Schmerzen (79)

Wirkstoffklasse	Wirkstoff (Arzneimittel-Beispiele)	Relevantes Anwendungsgebiet (laut Fachinformation)
COX-2-Hemmer	z. B. Celecoxib	Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen), chronischer Polyarthritis (rheumatoide Arthritis) und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) (80)
Indolessigderivate	z. B. Indometacin	Gemäß Fachinformation zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung (81)
Oxicame	z. B. Meloxicam	Symptomatische Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritis) oder Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) (82)
Systemische konventionelle Therapien mit csDMARD		
Sulfasalazin	Sulfasalazin (z. B. Sulfasalazin-medac®)	Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritis und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab sechs Jahren, die nicht ausreichend auf NSAR angesprochen haben (83)
Folsäure Analogon	MTX (z. B. Lantarel®)	Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (84)
Isoxazole	Leflunomid (z. B. Leflunomid medac)	Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum (DMARD) zur Behandlung von Erwachsenen mit: <ul style="list-style-type: none"> • aktiver rheumatoider Arthritis. • aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) (85)
Goldverbindungen ^a	z. B. Natriumaurothiomalat	Chronische Polyarthritis (rheumatoide Arthritis), Arthritis psoriatica (86)
Systemische Therapien mit bDMARD		
TNF- α -Inhibitoren	Adalimumab (z. B. Humira®)	Humira® wird angewendet zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben (87)
	Etanercept (z. B. Enbrel®)	Enbrel® ist zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist (88)
	Certolizumab Pegol (Cimzia®)	Cimzia® ist in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARD ungenügend war (89)

Wirkstoffklasse	Wirkstoff (Arzneimittel-Beispiele)	Relevantes Anwendungsgebiet (laut Fachinformation)
	Golimumab (Simponi®)	Simponi® ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD unzureichend gewesen ist (90)
	Infliximab (z. B. Remicade®)	Remicade® ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Remicade sollte verabreicht werden: <ul style="list-style-type: none"> – in Kombination mit Methotrexat – oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist (91)
IL-12/IL-23-Inhibitor	Ustekinumab (STELARA®)	STELARA® ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD-Therapie unzureichend gewesen ist (92)
IL-23p19-Inhibitoren	Guselkumab (Tremfya®)	Tremfya®, als Monotherapie oder in Kombination mit MTX, ist für die Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene DMARD Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (93)
	Risankizumab (Skyrizi®)	Skyrizi® allein oder in Kombination mit MTX wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (94)
IL-17A-Inhibitoren	Ixekizumab (Taltz®)	Taltz®, allein oder in Kombination mit MTX, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben (95)
	Secukinumab (Cosentyx®)	Cosentyx®, allein oder in Kombination mit MTX, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD unzureichend gewesen ist (96)

Wirkstoffklasse	Wirkstoff (Arzneimittel-Beispiele)	Relevantes Anwendungsgebiet (laut Fachinformation)
Systemische Therapien mit tsDMARD		
JAK-Inhibitoren	Upadacitinib (RINVOQ®)	RINVOQ® wird angewendet zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden (97)
	Tofacitinib (XELJANZ®)	Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (98)
PDE4-Inhibitor	Apremilast (Otezla®)	Otezla® allein oder in Kombination mit DMARD ist indiziert zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (99)
a: Aktuell sind keine Präparate mit Goldverbindungen im Handel verfügbar. Quellen: (74-99)		

Die erste Wahl bei der Behandlung von leichter PsA sind NSAR, die die muskuloskelettalen Symptome verbessern können (11, 13, 100). Viele Jahre klinischer Erfahrung deuten darauf hin, dass NSAR eine nützliche Begleittherapie bei der Behandlung verschiedener Manifestationen der PsA sein können, einschließlich peripherer Arthritis, axialer Arthritis, Entesitis und Daktylitis (5). Die internationalen Leitlinien empfehlen bei Patientinnen und Patienten, die nicht innerhalb kürzester Zeit (vier Wochen) auf die Behandlung mit NSAR ansprechen die Therapie mit NSAR abzubrechen und DMARD einzusetzen (19, 70-72). Topische Therapien werden häufig zur Behandlung der kutanen Manifestation angewendet. Lokale Glukokortikoid-Injektionen können eine wichtige Ergänzung zur Behandlung akuter Gelenkentzündungen sein. Systemische Glukokortikoide können mit Vorsicht in der niedrigsten wirksamen Dosis bei der Behandlung der peripheren Arthritis verwendet werden, sind aber nicht bei axialer Beteiligung indiziert (5, 71).

Häufig werden bei der Behandlung der PsA csDMARD eingesetzt, darunter MTX, Sulfasalazin und Leflunomid (8, 50, 100). Diese Wirkstoffe haben sich als symptomlindernd erwiesen und können gemäß der internationalen Leitlinien für die Behandlung der peripheren Arthritis in Betracht gezogen werden (19, 50, 70-72).

Als biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD) stehen in Deutschland für die Behandlung der aktiven PsA TNF- α -Inhibitoren (Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab Pegol) zur Verfügung. Darüber hinaus sind zur Therapie der PsA der IL-12/IL-23-Inhibitor Ustekinumab, die IL-23p19-Inhibitoren Guselkumab und Risankizumab sowie die IL-17A-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab zugelassen (87-96).

Als zielgerichtete synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (tsDMARD) stehen in Deutschland für die Behandlung der aktiven PsA die oral verabreichten Januskinase (JAK)-Inhibitoren Tofacitinib und Upadacitinib sowie der ebenfalls oral verabreichte Phosphodiesterase (PDE) 4-Inhibitor Apremilast zur Verfügung (97-99). Die Behandlung mit Tofacitinib, Upadacitinib und Apremilast wird gemäß der internationalen Leitlinien empfohlen, wenn Patientinnen und Patienten auf eine Therapie mit bDMARD nicht ausreichend angesprochen haben (19, 70-72). In den aktuellen Empfehlungen des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) aus dem Jahr 2022 wurde für die JAK-Inhibitoren ein erhöhtes Risiko für verschiedene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, Krebserkrankungen, venöse Thromboembolien oder schwerwiegende Infektionen identifiziert. Somit werden JAK-Inhibitoren bei Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren oder mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Krebserkrankungen nur empfohlen, wenn keine alternative Therapieoption verfügbar ist (101).

Neben einer pharmakologischen Behandlung spielen auch nicht-pharmakologische Therapien, einschließlich Physio- und Ergotherapie, Psychotherapie und Ernährungsumstellung einschließlich Gewichtsreduktion eine wichtige Rolle beim Behandlungsmanagement der PsA (5).

Empfehlungen der EULAR- und GRAPPA-Leitlinien

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lag keine deutsche Leitlinie zur Behandlung der PsA vor. Im Folgenden sind daher die Therapieempfehlungen der EULAR und der GRAPPA zusammengefasst, die auch in Deutschland der Therapie zugrunde liegen (70-72).

Die Behandlungsempfehlungen der EULAR sind ähnlich zu den Empfehlungen der GRAPPA. Beide Leitlinien empfehlen bei der Therapieauswahl die Krankheitsaktivität, prognostische Faktoren, Komorbiditäten, Manifestationen der PsA sowie die Auswirkungen der Erkrankung auf die körperliche Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität zu berücksichtigen (10, 11, 19, 70-72).

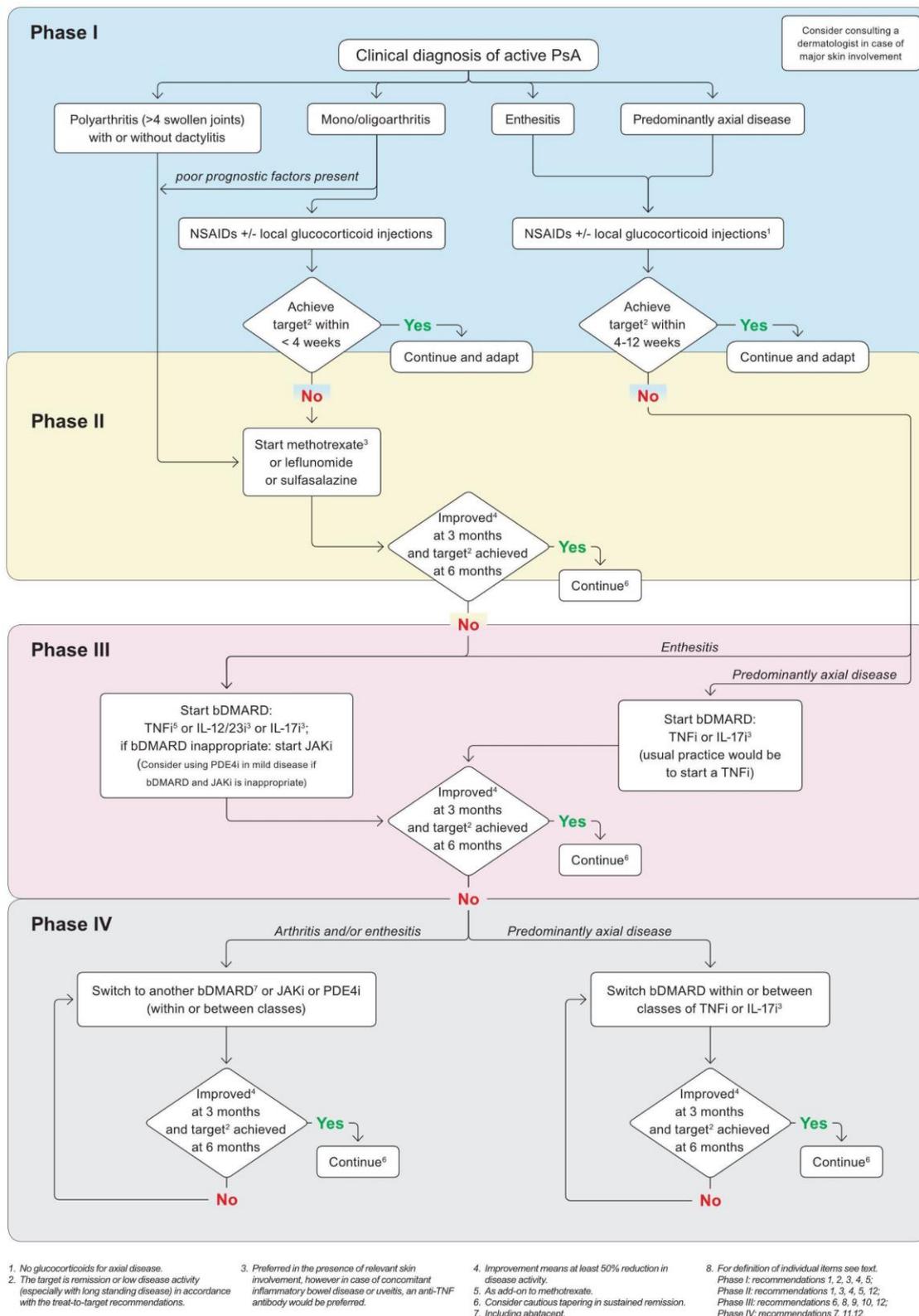
Als Primärtherapie wird in den meisten Fällen eine Behandlung mit NSAR zur Linderung der muskuloskelettalen Symptome empfohlen, außer bei Vorliegen von Arthritis der peripheren Gelenke mit schlechter Prognose. In diesem Fall wird empfohlen die Therapie mit einem csDMARD (z. B. MTX, Sulfasalazin, Leflunomid) zu beginnen. Die Primärtherapie unterscheidet sich auch bei kutanen Manifestationen. In diesem Fall sollen gemäß GRAPPA topische Therapien angewandt werden (z. B. Glukokortikoide, Vitamin D).

Nach Versagen der Primärtherapie wird der Einsatz von csDMARD empfohlen, außer bei Patientinnen und Patienten mit axialer Arthritis/Spondylitis, für die eine direkte Gabe von bDMARD empfohlen wird.

Wenn Patientinnen und Patienten nicht auf eine csDMARD-Therapie ansprechen, wird die Gabe von bDMARD (TNF- α -Inhibitoren, IL-17-Inhibitoren, IL12/23-Inhibitoren) empfohlen. Die erste Wahl sind TNF- α -Inhibitoren außer bei ausgeprägter kutaner Manifestation. In diesem Fall sollen gemäß EULAR primär IL-17-Inhibitoren und IL12/23-Inhibitoren eingesetzt werden. Bei Patienten und Patientinnen mit milder PsA, bei denen bDMARD oder JAK-Inhibitoren kontraindiziert sind, wird die Behandlung mit PDE4-Inhibitoren empfohlen. Darüber hinaus ist die Gabe von PDE4-Inhibitoren bei einer vorliegenden kutanen Manifestation gemäß GRAPPA in jeder Stufe des Behandlungsalgorithmus möglich.

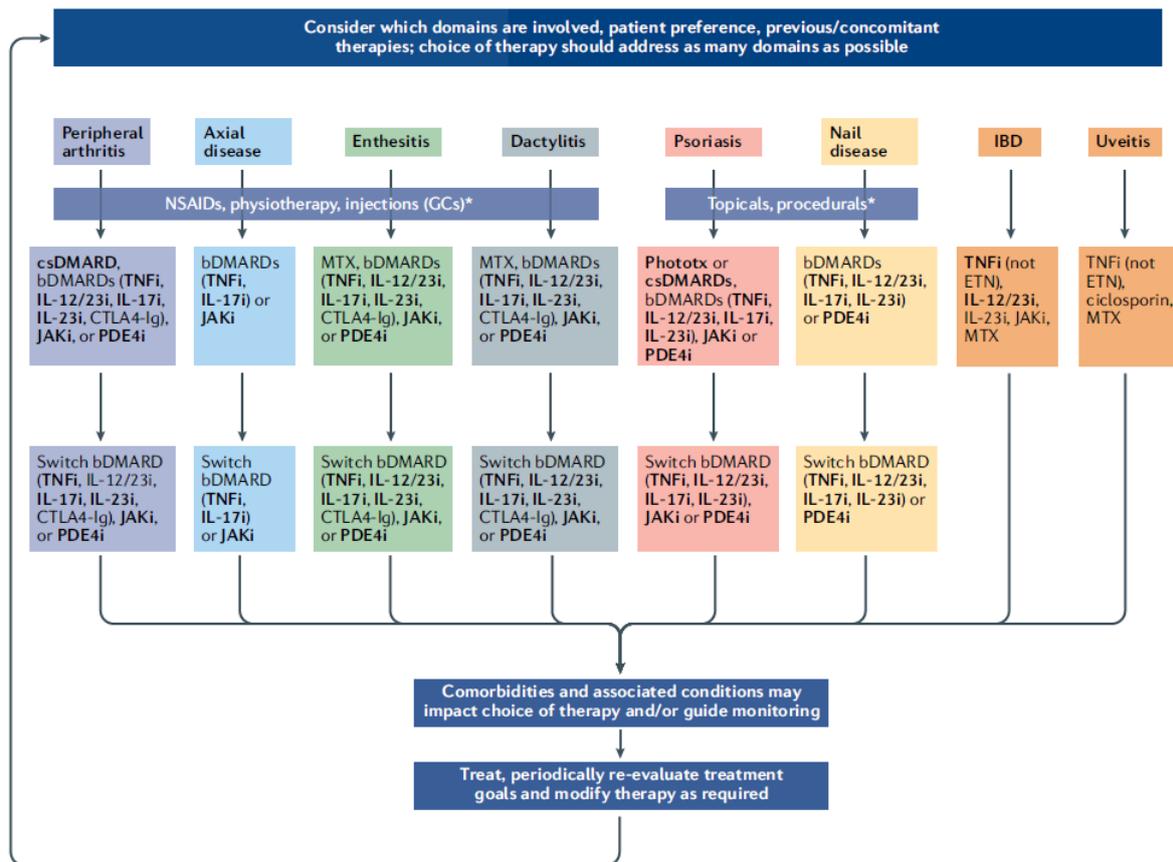
Falls Patientinnen und Patienten auf bDMARD nicht ansprechen, wird der Wechsel auf ein anderes bDMARD mit dem gleichem oder einem anderen Wirkmechanismus oder der Wechsel auf ein tsDMARD (JAK- oder PDE4-Inhibitoren) empfohlen (19, 70-72).

Die oben genannten Empfehlungen werden in der EULAR-Leitlinie in vier Phasen strukturiert, in denen jeweils domänenspezifische Behandlungsalgorithmen angegeben werden (Abbildung 3-5) (71). In der GRAPPA-Leitlinie werden die Empfehlungen zunächst in die jeweiligen Domänen der PsA gegliedert und dann innerhalb der jeweiligen Domäne ein entsprechender Behandlungsalgorithmus definiert (Abbildung 3-6) (19, 70, 72).



Quelle: (71)

Abbildung 3-5: EULAR-Empfehlung zum Behandlungsalgorithmus bei PsA



Quelle: (72)

Abbildung 3-6: GRAPPA-Empfehlung zum Behandlungsalgorithmus bei PsA

Fett gedruckter Text kennzeichnet eine starke Empfehlung, nicht fett gedruckter Text kennzeichnet eine bedingte Empfehlung. Sternchen kennzeichnen eine bedingte Empfehlung, die lediglich auf Abstract-Daten beruht.

3.2.2.3 Limitationen der verfügbaren Therapieoptionen

Das vorliegende Modul 3C bezieht sich auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA, die auf eine DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (102). Aufgrund ihrer Vorbehandlung werden die Patientinnen und Patienten vom G-BA in die folgenden zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt:

In Teilanwendungsgebiet A haben die Patientinnen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen und sind erstmalig für ein bDMARD indiziert. In Teilanwendungsgebiet B wurden die Patientinnen und Patienten bereits unzureichend mit einem bDMARD therapiert oder haben dieses nicht vertragen, sodass der Wechsel auf ein anderes bDMARD indiziert ist.

Für beide Teilanwendungsgebiete können neben Bimekizumab die im Abschnitt 3.2.2.2 genannten bDMARD bzw. tsDMARD verordnet werden. Im Folgenden werden die Limitationen der alternativen Therapieoptionen dargestellt.

Symptomkontrolle/Krankheitsaktivität

Der chronische und progrediente Verlauf der PsA, sowie die fehlende Möglichkeit der Heilung der Erkrankung erfordern eine regelmäßige und langfristige Therapie. Die Wahl der geeigneten Therapie wird häufig durch das patientenindividuelle Krankheitsbild erschwert, da verschiedene Krankheitsdomänen der PsA unterschiedlich stark betroffen sein können. Gemäß den Leitlinien sollte mithilfe der geeigneten Therapie eine niedrige Krankheitsaktivität und optimalerweise eine Remission erreicht werden (70-72). Bisher steht jedoch keine Therapieoption zur Verfügung, mit der dieses Ziel dauerhaft erreicht werden kann. Die Gründe dafür sind der Wirkverlust über die Zeit, primäres unzureichendes Ansprechen auf die jeweilige Therapie und eine schlechte Verträglichkeit.

Aus diesen Gründen besteht weiterhin ein hoher Bedarf an alternativen gut verträglichen Langzeittherapien, die eine stabile Symptomkontrolle und minimale Krankheitsaktivität ermöglichen.

Therapieansprechen

In klinischen Studien erreichten nur wenige Patientinnen und Patienten unter Apremilast ein Ansprechen nach American College of Rheumatology (ACR 70 Ansprechen). Daher wird dieser Wirkstoff nur bei Patientinnen und Patienten mit milder Erkrankung oder bei Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie, für die weder ein bDMARD noch ein JAK-Inhibitor infrage kommen, empfohlen (71).

bDMARD haben sich bei der Therapie von Patientinnen und Patienten mit PsA als sehr wirksam erwiesen und zeigten sich protektiv in Bezug auf Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen (5, 13). Die Wahl eines bestimmten bDMARD bzw. einer Wirkstoffklasse wird gemäß den Leitlinien von der dominierenden Krankheitsdomäne und vorhandenen Komorbiditäten vorgegeben (70-72). Der Therapieerfolg ist somit auch von der Wahl des richtigen bDMARD abhängig. Generell ist jedoch hervorzuheben, dass eine mangelnde Wirksamkeit einer bDMARD-Therapie keine Seltenheit und der häufigste Grund für einen Behandlungswechsel ist. Eine multinationale Praxiserhebung hat gezeigt, dass ein unzureichendes Ansprechen auf eine bDMARD-Therapie im Vergleich zu einer gut ansprechenden bDMARD-Therapie mit einer signifikant schlechteren Lebensqualität, körperlichen Funktionsfähigkeit und Arbeitsproduktivität verbunden ist (8). Zudem zeigt eine Studie von Kavanaugh et al., dass die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit PsA eine Behandlung mit einem bDMARD aufgrund von fehlender Wirksamkeit und schlechter Verträglichkeit als belastend empfindet (10).

Geringere Wirksamkeit bei bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten

Ein Wechsel der bDMARD-Therapie wird für Patientinnen und Patienten empfohlen, die auf eine vorhergehende Behandlung nicht angesprochen haben. Der Wechsel zwischen TNF- α -Inhibitoren kann für Patientinnen und Patienten wirksam sein, bringt häufig jedoch nicht den gewünschten Erfolg, sodass in einigen Fällen erst der Wechsel auf ein bDMARD aus einer anderen Wirkstoffklasse zu einem adäquaten Ansprechen führt (103). Daten einer klinischen Studie mit dem IL-17A-Inhibitor Secukinumab zeigen jedoch auch, dass die Reduktion der Krankheitsaktivität (ACR 20/50/90 Ansprechen) sowie die Verbesserung der kutanen Manifestation (Psoriasis Area an Severity Index (PASI) 75/90 Ansprechen) bei TNF- α -Inhibitor-vorbehandelten Patientinnen und Patienten geringer war als bei TNF- α -Inhibitor-naiven Patientinnen und Patienten (104).

Wirksamkeit bei kutanen Manifestationen

Bei Patientinnen und Patienten mit einer schweren kutanen Manifestation ist die Verbesserung der Psoriasis-Symptomatik essenziell. Obwohl unter einer bDMARD-Therapie häufig ein gutes Ansprechen erzielt wird, erreicht ein Teil der therapierten Patientinnen und Patienten unter den bisher verfügbaren bDMARD keine vollständige Symptommfreiheit, nur ein geringer Anteil der behandelten Patientinnen und Patienten zeigt ein schnelles Therapieansprechen und für einen Teil ist der Behandlungseffekt nicht sehr langanhaltend (105-120). Die unvollständige Krankheitskontrolle geht mit einer Restsymptomatik einher. Verbleibende Hautläsionen an Körperstellen wie Handflächen, Fußsohlen, Kopfhaut und dem Genitalbereich, die schwer zu behandeln sind, sind häufig mit einer deutlichen Minderung der Lebensqualität verbunden: Sie stellen eine emotionale Belastung dar und die betroffenen Patientinnen und Patienten sind physisch stark eingeschränkt (23).

Langanhaltender Therapieeffekt und Adhärenz

Da es sich bei PsA um eine chronische Erkrankung handelt, ist eine dauerhafte Therapie mit langanhaltendem Behandlungseffekt und einem guten Verträglichkeitsprofil erforderlich. Gegenüber den csDMARD zeichnen sich Biologika durch ihr gutes Verträglichkeitsprofil aus. Dennoch können auch Biologika im Rahmen einer dauerhaften Behandlung zu Unverträglichkeiten führen und ihre Wirksamkeit verlieren (121).

Limitationen bei der Behandlung mit bDMARD ergeben sich zudem durch mögliche schwere Infektionen, die als Nebenwirkung selten auftreten können (5). Darüber hinaus werden bDMARD in der Praxis häufig in Kombination mit MTX oder Leflunomid eingesetzt, was wiederum zu zusätzlichen Belastungen der Patientinnen und Patienten durch ein verändertes Verträglichkeitsprofil der gesamten Therapie führen kann.

Das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren, die zu den tsDMARD gehören, schließt schwere Infektionen, die Notwendigkeit einer Laborüberwachung der Leberfunktion und des Blutbildes sowie in seltenen Fällen das Auftreten eines Lymphoms ein. Darüber hinaus wurde vom PRAC ein erhöhtes Risiko für verschiedene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, Krebserkrankungen, venöse Thromboembolien oder schwerwiegende Infektionen identifiziert. Somit werden JAK-Inhibitoren bei Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren oder mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Krebserkrankungen nur empfohlen, wenn keine alternative Therapieoption verfügbar ist (5, 101).

Wirksamkeitsverlust bestehender biologischer Therapieoptionen

In Langzeitstudien mit TNF- α -Inhibitoren wurden Wirksamkeitsverluste beobachtet, die auf neutralisierende Antikörper zurückzuführen sind. Patientinnen und Patienten, die zunächst ein sehr gutes Ansprechen erreichen, zeigen im Zeitverlauf häufig eine Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (122).

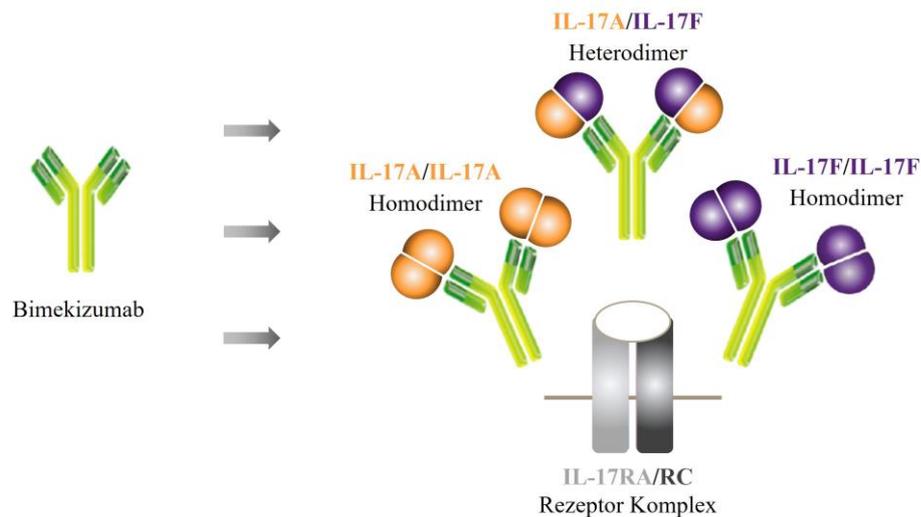
Bei einem Wechsel auf ein anderes Biologikum ergeben sich durch die Initialdosis dieser neuen Therapie höhere Kosten im Vergleich zu einer fortgeführten Behandlung. Folgt auf einen Therapieabbruch kein Wechsel auf eine andere PsA-Therapie, kann es zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands und zu dadurch erhöhten Kosten durch alternative Interventionen kommen.

Somit ist der therapeutische Bedarf nicht für alle Patientinnen und Patienten mit PsA gedeckt, insbesondere nicht für diejenigen mit ausgeprägten kutanen Manifestationen. Neue bDMARD mit anderen Wirkmechanismen können die Therapieoptionen für diese Patientinnen und Patienten wesentlich bereichern.

3.2.2.4 Bimekizumab in der Behandlung der PsA

Neuartiger Wirkmechanismus

Der IL-17-Inhibitor Bimekizumab unterscheidet sich durch einen einzigartigen Wirkmechanismus von den bisher zugelassenen IL-17-Inhibitoren zur Behandlung der PsA: Bimekizumab neutralisiert als erster Antikörper selektiv nicht nur die biologische Funktion von IL-17A-Homodimeren und IL-17A/IL-17F-Heterodimeren, sondern zusätzlich auch die biologische Funktion von IL-17F-Homodimeren (Abbildung 3-7) (123, 124).



Quelle: UCB Pharma GmbH

Abbildung 3-7: Wirkmechanismus von Bimekizumab

Der Antikörper Bimekizumab neutralisiert sowohl IL-17A und IL-17F Homodimere als auch IL-17A/17F Heterodimere.

In ihrer Eigenschaft als „Zwillings-Zytokine“ überschneiden sich die biologischen Funktionen von IL-17A und IL-17F. IL-17F kann Entzündungsreaktionen folglich auch unabhängig von IL-17A vorantreiben (124). In in vitro Krankheitsmodellen von PsA und axSpA konnte gezeigt werden, dass erhöhte IL-17A- und IL-17F-Spiegel die treibenden Kräfte für Entzündungsprozesse und Knochenneubildung sind (124-127).

Die duale Neutralisation von IL-17A und IL-17F durch Bimekizumab bewirkt eine reduzierte Expression inflammatorischer Zytokine sowie eine verminderte Migration von Immunzellen im Vergleich zu der spezifischen Inhibition von IL-17A oder IL-17F alleine (123, 124, 126, 128, 129)

Somit stellt die spezifische, simultane Hemmung von IL-17A und IL-17F einen neuen und zielgerichteten Therapieansatz für Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA dar.

Schnelle, effektive und langanhaltende Symptomkontrolle

Bimekizumab zeigt sowohl bei der kutanen als auch der muskuloskelettalen Manifestation eine schnelle, effektive und langanhaltende Symptomkontrolle, unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten mit PsA bereits mit einem bDMARD vorbehandelt wurden. Der Wirkstoff hemmt gezielt die der PsA zugrundeliegenden Entzündungsprozesse.

Reduktion der Krankheitsaktivität

In der Studie BE OPTIMAL erreichte die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten bis Woche 52 eine minimale Krankheitsaktivität, welche anhand des Messinstrumentes „Minimal Disease Activity“ (MDA) erhoben wurde. Etwa ein Viertel der Patientinnen und Patienten erreichte die minimale Krankheitsaktivität unter Bimekizumab bereits vier Wochen nach der ersten Dosis. Zudem erreichte bis Woche 52 mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Krankheitsaktivität, welche anhand des ACR 50 Ansprechens erhoben wurde (130).

Vergleichbar gute Wirksamkeit bei bDMARD-naiven und bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten

Die gute Wirksamkeit von Bimekizumab war unabhängig davon, ob Patientinnen und Patienten mit PsA bereits mit einem bDMARD vorbehandelt worden waren: Das Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA) sowie die klinisch bedeutsame Verbesserung der Krankheitsaktivität (ACR 50 Ansprechen) unter Bimekizumab konnte im Studienprogramm sowohl bei TNF- α -Inhibitor-naiven Patientinnen und Patienten der Studie BE OPTIMAL als auch bei Patientinnen und Patienten der Studie BE COMPLETE, die auf eine vorhergehende Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor unzureichend angesprochen hatten, gezeigt werden (38, 130, 131). Somit stellt Bimekizumab auch eine neue, wirksame Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten dar, die auf eine erste bDMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben und weiterhin unter einer hohen Krankheitslast leiden.

Schnelle und herausragende Wirksamkeit bei kutanen Manifestationen

Bimekizumab bewirkt eine sehr schnelle, klinisch relevante Verbesserung der kutanen Manifestation bereits nach der ersten Dosis: In den Studien BE OPTIMAL und BE COMPLETE wurde unter Bimekizumab eine klinisch relevante Verbesserung der Psoriasis bereits vier Wochen nach Behandlungsbeginn beobachtet. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten, die mit Bimekizumab behandelt wurden, zeigte bereits vier Wochen nach der ersten Dosierung ein PASI 75 Ansprechen. Eine fast vollständig symptomfreie Haut (PASI 90 Ansprechen) zu Woche 8 erreichte ca. die Hälfte der mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten (38, 130, 131).

In Bezug auf ein frühes Therapieansprechen konnte die Überlegenheit von Bimekizumab außerdem in den in Modul 4C dargestellten Analysen zur Studie BE OPTIMAL im direkten Vergleich gegenüber Adalimumab gezeigt werden (siehe Modul 4C).

Darüber hinaus konnte in den Studien BE OPTIMAL und BE COMPLETE gezeigt werden, dass ein sehr hoher Anteil der Patientinnen und Patienten unter Bimekizumab eine vollständige Symptombefreiheit der Haut (PASI 100 Ansprechen) sowie der Nägel (BE OPTIMAL zu Woche 52) erreichte (130, 131).

In Bezug auf die fast vollständige Symptombefreiheit der Haut konnte die Überlegenheit von Bimekizumab außerdem in den in Modul 4C dargestellten Analysen zur Studie BE OPTIMAL im direkten Vergleich gegenüber Adalimumab gezeigt werden (PASI 90 Ansprechen und $\text{PASI} \leq 1$) (siehe Modul 4C).

Die schnelle und herausragende Wirksamkeit von Bimekizumab bei kutanen Manifestationen konnte zudem für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in den drei direkt vergleichenden Studien BE SURE (vs. Adalimumab), BE VIVID (vs. Ustekinumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) für eine Vielzahl von patientenrelevanten Endpunkten gezeigt werden (132-134).

Die überlegene Wirksamkeit von Bimekizumab, sowie die gesteigerte Lebensqualität für Patientinnen und Patienten im Vergleich zur zVT wurden zudem bereits im Nutzenbewertungsverfahren zur Plaque-Psoriasis dargestellt. Der G-BA hat daraufhin eine bisher gegenüber der zVT nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 bestätigt (135).

Effektive Symptomkontrolle der muskuloskelettalen Manifestation und weiterer PsA-Leitsymptome

Neben einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der kutanen Manifestationen konnte unter Bimekizumab auch eine effektive Linderung der muskuloskelettalen Manifestationen der PsA gezeigt werden: Im Verlauf der Studien BE OPTIMAL und BE COMPLETE reduzierte sich unter der Behandlung mit Bimekizumab die Anzahl an druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken. Die Anzahl an geschwollenen Gelenken reduzierte sich bereits vier Wochen nach der ersten Dosis mit Bimekizumab um mehr als die Hälfte und die Anzahl an druckschmerzhaften Gelenken war bereits nach acht Wochen um mehr als 50 % reduziert (130, 131).

Darüber hinaus erreichte etwa die Hälfte der mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten mit PsA zu Woche 16 einen Enthesitis-freien Status. Ca. Dreiviertel aller Patientinnen und Patienten erreichten einen Daktylitis-freien Status. Ein Enthesitis- bzw. Daktylitis-freier Status geht mit einer vollständigen Symptombefreiheit bezogen auf die Enthesitis bzw. Daktylitis einher (38, 130, 131).

Auch die von den Patientinnen und Patienten als besonders belastend wahrgenommenen Schmerzen und Fatigue sowie der körperliche Funktionsstatus (erhoben anhand des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)) zeigten im Studienverlauf der Studien BE OPTIMAL und BE COMPLETE eine klinisch relevante Verbesserung (38, 130, 131).

Zudem konnte in den Studien BE OPTIMAL und BE COMPLETE unter Bimekizumab eine Reduktion der Entzündung, nachgewiesen durch den hs-CRP-Wert, gezeigt werden (130, 131). Auch die radiografische Progression von Knochenerosionen konnte in der Studie BE OPTIMAL unter der Behandlung mit Bimekizumab bereits zu Woche 16 statistisch signifikant reduziert werden und hielt bis Woche 52 an (130). Darüber hinaus zeigten 89,3 % der Patientinnen und Patienten, die über 52 Wochen durchgehend mit Bimekizumab behandelt wurden, gar keine Progression von Knochenerosionen bzw. Gelenkschädigungen (136).

Mit der effektiven Linderung der kutanen und muskuloskelettalen Manifestationen sowie weiterer Leitsymptome der PsA durch die Behandlung mit Bimekizumab geht auch eine deutlich gesteigerte Lebensqualität einher. So konnte unter Bimekizumab eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben anhand Short Form 36-Item Health Survey Physical Component Summary, SF-36 PCS) gezeigt werden, die über den gesamten Studienverlauf der beiden Studien BE OPTIMAL und BE COMPLETE kontinuierlich anhielt (38, 130, 131).

Darüber hinaus zeigen die Daten der Studien BE OPTIMAL und BE COMPLETE, dass Bimekizumab auch als Monotherapie sehr wirksam ist und zu einer effektiven und langanhaltenden Symptomkontrolle in allen Krankheitsdomänen der PsA führt.

Zusammenfassend verbessert die Behandlung mit Bimekizumab die klinische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich. Die somit reduzierte Krankheitslast ermöglicht den Patientinnen und Patienten mit PsA wieder eine aktive Teilhabe am sozialen Leben.

Langanhaltende Symptomkontrolle und Langzeitverträglichkeit

Unter der Therapie mit Bimekizumab zeigte sich ein robuster und langanhaltender Behandlungseffekt von mindestens drei Jahren. Patientinnen und Patienten, die mit Bimekizumab behandelt wurden, erreichten eine dauerhafte und signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität sowie eine Verbesserung der kutanen Manifestationen, des Schmerzes, der Fatigue, des körperlichen Funktionsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (36, 37).

Die Daten des PsA-Studienprogramms bestätigen das gute Verträglichkeitsprofil von Bimekizumab, welches bereits für die Indikation Psoriasis gezeigt werden konnte und hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse mit anderen Biologika vergleichbar ist. Wie bereits in Studien mit anderen IL-17-Inhibitoren gezeigt, zählen auch unter der Behandlung mit Bimekizumab nicht schwerwiegende Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und orale Candida-Infektionen zu den am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignissen. Weiterhin führten in der Studie BE OPTIMAL nur wenige (3 %) der UE bis Woche 52 zum Studienabbruch. Die gute Verträglichkeit wird auch durch Langzeitdaten der 3-Jahres-Open-Label-Extensionsstudie BE ACTIVE 2 bestätigt (36, 38, 87, 91, 95, 96, 130-134, 137).

Fazit

Zusammenfassend zeigt sich, dass die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit PsA verschiedene Limitationen aufweisen, wie eine unzureichende Symptom- bzw. Krankheitskontrolle, einen Wirkverlust im Laufe der Zeit sowie eine unzureichende Wirksamkeit bei bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten. Damit einhergehend schreitet bei vielen Patientinnen und Patienten die irreversible strukturelle Schädigung der Gelenke voran, was zu einer erheblich verminderten Lebensqualität führt und mit Unzufriedenheit bezüglich des Therapieerfolgs und dementsprechend häufigen Therapiewechseln einhergeht. Daher besteht weiterhin ein hoher Bedarf an therapeutischen Optionen, die eine langanhaltende Krankheitskontrolle in allen Krankheitsdomänen der PsA ermöglichen. Bimekizumab deckt den bestehenden therapeutischen Bedarf durch folgende Charakteristika:

- Reduktion der Krankheitsaktivität bereits ab der ersten Dosis
- Vergleichbar gute Wirksamkeit bei bDMARD-naiven und bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten
- Schnelle und herausragende Wirksamkeit bei kutanen Manifestationen
- Effektive Symptomkontrolle der muskuloskelettalen Manifestation und weiterer PsA-Leitsymptome (Reduktion von Schmerz und Fatigue, verbesserter körperlicher Funktionsstatus und Reduktion der radiografischen Progression)
- Vergleichbar gute Wirksamkeit bei bDMARD-naiven und bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten
- Gute Wirksamkeit als Monotherapie
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Langanhaltende Symptomkontrolle und gute Langzeitverträglichkeit

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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Bimekizumab (Bimzelx[®]) wird allein oder in Kombination mit MTX zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (102).

Die Prävalenz wurde auf Grundlage der Daten von Routinedatenanalysen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aus dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab hergeleitet (138). Diese Daten wurden im Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Ixekizumab (Vorgangsnummer 2018-03-01-D-343) akzeptiert und für dieses Nutzenbewertungsverfahren sowie alle folgenden Verfahren in der Indikation PsA vom G-BA für die Angabe der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation zugrunde gelegt (139-144).

Zur Überprüfung der Aktualität der Daten der GKV-Routinedatenanalyse, die auf einem Beobachtungszeitraum von 01.01.2012 - 31.12.2016 basiert, wurde eine orientierende Literaturrecherche nach Prävalenz- und Inzidenzraten für PsA durchgeführt. Aus der Literaturrecherche ergeben sich keine Hinweise darauf, dass sich die Zahlen der GKV-Routinedatenanalyse aus dem Ixekizumab-Verfahren grundlegend geändert haben.

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung werden Anteile in Prozent auf maximal drei Nachkommstellen gerundet sowie Angaben zu Patientenzahlen immer als ganze gerundete Zahlen dargestellt (145).

Prävalenz der PsA in Deutschland

Die GKV-Routinedatenanalyse aus Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers bezieht sich auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten ambulanten oder stationären Haupt- oder Nebendiagnose der PsA (ICD-10-GM-Codes: L40.5, M07.0*, M07.1*, M07.2, M07.3*) im Aufgriffzeitraum: 1. Januar 2016 bis 31. Dezember 2016. Es wurde die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktueller Therapie für das Jahr 2016 und mit Vortherapien für den gesamten Beobachtungszeitraum (01.01.2016 - 31.12.2016) ausgewertet. Zudem mussten die ambulanten Diagnosen durch zwei unterschiedliche Ärztinnen/Ärzte oder in zwei unterschiedlichen Quartalen (M2Q-Kriterium) innerhalb eines Jahres gestellt worden sein.

Basierend auf der beschriebenen Methodik wird im Ixekizumab-Dossier für PsA eine Prävalenzrate von 0,28 % in der deutschen Gesamtbevölkerung hergeleitet (138). Bei einer Gesamtbevölkerung von 84.028.600 (Bevölkerungsvorausberechnung 2023, Stichtag: 31.12.2021) entspricht dies 235.280 prävalenten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PsA in Deutschland im Jahr 2023 (Abbildung 3-8) (145).

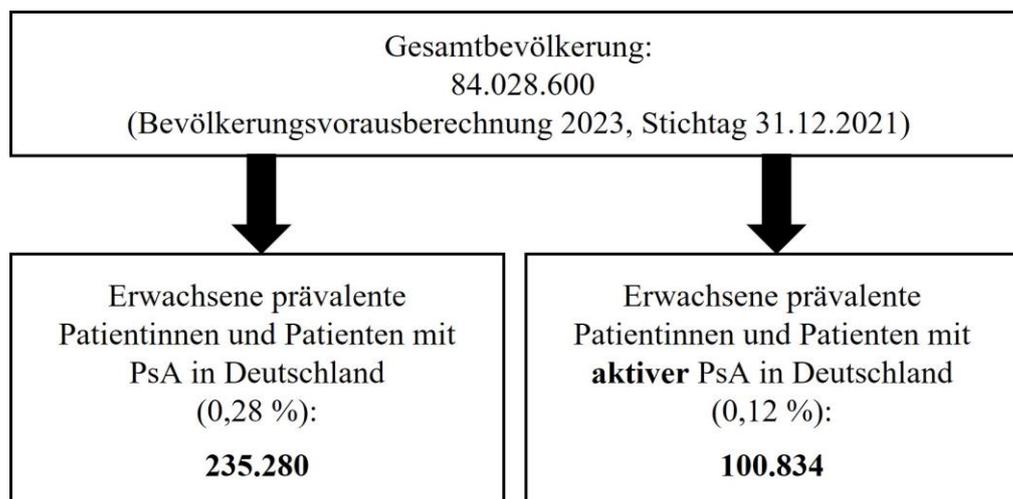


Abbildung 3-8: Prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit (aktiver) PsA in Deutschland

Prävalenz der aktiven PsA in Deutschland

Der Anteil an erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA wurde auf Basis der Anzahl der aktiv behandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten in dem angegebenen Zeitraum (01.01.2016 - 31.12.2016) hergeleitet, wobei die Annahme getroffen wurde, dass eine aktive PsA immer behandlungsbedürftig ist. Diese Annahme deckt sich auch mit den Angaben der internationalen Leitlinien: Gemäß den Leitlinien liegt eine aktive PsA vor, wenn bei einer Patientin bzw. einem Patienten eine belastende und inakzeptable Symptomatik vorliegt (siehe Abschnitt 3.2.1), welche immer behandelt werden sollte (19, 71).

Basierend auf diesen Annahmen wird im Ixekizumab-Dossier für eine aktive PsA eine Prävalenzrate von 0,12 % in der deutschen Gesamtbevölkerung hergeleitet (138). Bei einer Gesamtbevölkerung von 84.028.600 (Bevölkerungsvorausberechnung 2023, Stichtag: 31.12.2021) entspricht dies 100.834 prävalenten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA in Deutschland im Jahr 2023 (Abbildung 3-8) (145).

Des Weiteren wurde eine orientierende Literaturrecherche zur Prävalenz der PsA in Deutschland durchgeführt. Um eine Validierung der Daten aus der GKV-Routinedatenanalyse mit entsprechendem Beobachtungszeitraum zu ermöglichen, wurde die Recherche auf Literatur seit 2012 eingegrenzt. Da nicht aus allen Quellenangaben klar hervorgeht, ob die Berechnung der Prävalenz auf Basis einer erwachsenen Population basiert und ob nur Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA eingeschlossen wurden, können die Prävalenzraten nicht weiter auf erwachsene Patientinnen und Patienten bzw. auf Patientinnen und Patienten, die eine aktive PsA hatten, eingegrenzt werden. Außerdem wurden unterschiedliche Kriterien zur Klassifikation der PsA genutzt.

Die orientierende Literaturrecherche hat ergeben, dass sich die Angaben zur Prävalenz der PsA in Deutschland zwischen 0,11 % und 0,30 % (Mittelwert: 0,25 %) bewegen (Tabelle 3-4) (42, 43, 146-148).

Tabelle 3-4: Literatur zur Prävalenz der (aktiven) PsA in Deutschland.

Autor (Quelle)	Jahr	Prävalenzrate (%)
BARMER Arzneimittelreport	2016	0,30
Grellmann et al.	2021	0,30
Jacob et al.	2016	0,30
Sewerin et al.	2019	0,23
Sondermann et al.	2014	0,11
Quellen: (42, 43, 146-148)		

Zudem wurde die Prävalenzspanne basierend auf europäischen Literaturangaben betrachtet, welche zwischen 0,03 % und 0,67 % (Mittelwert: 0,25 %) liegt (42, 43, 146-161).

Die ermittelte Prävalenzrate von 0,28 % aus der GKV-Routinedatenanalyse des Ixekizumab-Dossiers deckt sich mit den deutschen bzw. europäischen Angaben aus der orientierenden Literaturrecherche. Es ergeben sich somit keine Hinweise darauf, dass sich die berichteten Annahmen bzw. Daten aus der GKV-Routinedatenanalyse grundlegend geändert haben. Die im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab berichteten Anteile und Annahmen werden daher zur Herleitung der Prävalenz der PsA in Deutschland und für die spätere Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 herangezogen.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Tabelle 3-5 zeigt die Prävalenzraten der PsA in Deutschland stratifiziert nach verschiedenen Altersklassen und Geschlecht. Die Prävalenzraten wurden dem Ixekizumab-Dossier entnommen und dort auf Basis der GKV-Routinedatenbankanalyse ermittelt (138). Es wurde keine weitere Einteilung in Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA vorgenommen.

Tabelle 3-5: Prävalenzraten der PsA in Deutschland stratifiziert nach Alter und Geschlecht

Alter (Jahre)	Frauen (%)	Männer (%)	Gesamt (%)
18 bis 29	2,64	2,18	2,43
30 bis 39	6,88	7,2	7,02
40 bis 49	13,53	19,19	16,08
50 bis 59	27,62	31,93	29,56
60 bis 69	27,76	25,31	26,66
70 bis 79	15,9	11,11	13,74
≥ 80	5,68	3,09	4,52
Quelle: (138)			

Die Prävalenzraten sind zwischen den Geschlechtern vergleichbar. Dies bestätigt sich auch bei einem Abgleich mit der Literatur (9, 12, 21, 41). Es gibt jedoch vereinzelte Hinweise darauf, dass Frauen tendenziell häufiger betroffen sein könnten als Männer (42, 43). Bezüglich des Alters ergeben sich deutliche Unterschiede zwischen jungen Erwachsenen und älteren Patientinnen und Patienten. Mit etwas mehr als der Hälfte aller prävalenten Patientinnen und Patienten kommt PsA am häufigsten im Alter zwischen 50 und 69 Jahren vor. Ab dem Alter von etwa 70 Jahren nimmt die Prävalenz leicht ab.

Inzidenz der PsA in Deutschland

In der GKV-Routinedatenanalyse des Ixekizumab-Dossiers wurden keine Inzidenzraten erhoben. Weiterhin liegen nur sehr wenige Daten zur Inzidenz der PsA in Deutschland vor, daher beziehen sich die nachfolgenden Angaben zur Inzidenz auf veröffentlichte Daten aus europäischen Ländern. Da zudem nur sehr wenig aktuelle Literatur identifiziert wurde, wurden Publikationen aus den letzten 20 Jahren eingeschlossen.

Basierend auf der Literatur ergibt sich in Europa eine Spanne zur Inzidenz der PsA von 0,003 % bis 0,100 % (42, 43, 150, 152, 162-167). Die große Spanne ergibt sich aus unterschiedlichen methodischen Ansätzen zur Herleitung der Inzidenz. Weiterhin wird in Tabelle 3-6 ersichtlich, dass sich die Inzidenzrate von 0,100 %, die auf einer Publikation von Grellmann et al., 2021 beruht, nicht mit den anderen Literaturangaben deckt. Um der hohen Variabilität in den Werten Rechnung zu tragen, wurde daher der mediane Wert der Inzidenzspanne berechnet, welcher bei 0,011 % liegt.

Tabelle 3-6: Literatur zur Inzidenz der PsA in Europa

Autor (Quelle)	Jahr	Land	Inzidenzrate (%)
Alamanos et al.	2003	Griechenland	0,003
Egeberg et al.	2017	Dänemark	0,020
Grellmann et al.	2021	Deutschland	0,100
Hanova et al.	2010	Tschechien	0,004
Hoff et al.	2015	Norwegen	0,041
Jacob et al.	2016	Deutschland	0,023
Kaipiainen-Seppänen et al.	1996	Finnland	0,006
Nossent et al.	2009	Norwegen	0,007
Savolainen et al.	2003	Finnland	0,023
Sewerin et al.	2019	Deutschland	0,011
Söderlin et al.	2002	Schweden	0,008
Quellen: (42, 43, 150, 152, 162-167)			

Wird dieser mediane Wert auf die deutsche Gesamtbevölkerung (84.028.600, Bevölkerungsvorausberechnung 2023, Stichtag: 31.12.2021) angewendet, ergeben sich 9.243 inzidente erwachsene Patientinnen und Patienten mit PsA (145). Daten zur Inzidenz von Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA in Deutschland liegen nicht vor.

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.

Es liegen keine Angaben zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren aus der Literatur vor. Es werden keine wesentlichen Veränderungen der Anteile der Inzidenz bzw. der Prävalenz der (aktiven) PsA in Deutschland erwartet. Somit wurden die Angaben zur Prävalenz bzw. Inzidenz der Patientinnen und Patienten mit (aktiver) PsA, basierend auf der voraussichtlichen Bevölkerungsentwicklung für die Jahre 2024 bis 2028 mit 0,28 % (Prävalenz PsA) 0,12 % (Prävalenz aktive PsA) bzw. 0,011 % (Inzidenz PsA) fortgeschrieben (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Voraussichtliche Entwicklung der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der (aktiven) PsA in Deutschland für die Jahre 2024-2028

Jahr	Deutsche Gesamtbevölkerung^a	Prävalenz PsA^b	Prävalenz <u>aktiver</u> PsA^c	Inzidenz PsA^d
2024	84.018.600	235.252	100.822	9.242
2025	84.000.900	235.203	100.801	9.240
2026	83.969.100	235.113	100.763	9.237
2027	83.917.100	234.968	100.701	9.231
2028	83.845.100	234.766	100.614	9.223

a: Der Bevölkerungsstand stammt aus der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Destatis) mit Stichtag: 31.12.2021 (168).
b: Anteil der prävalenten Patientinnen und Patienten mit PsA: 0,28 % (138).
c: Anteil der prävalenten Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA: 0,12 % (138).
d: Anteil der inzidenten Patientinnen und Patienten mit PsA: 0,011 % (145).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Bimekizumab <u>Teilanwendungsgebiet A:</u> Erwachsene mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	23.656	20.887
Bimekizumab <u>Teilanwendungsgebiet B:</u> Erwachsene mit aktiver PsA, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	10.628	9.384
Quelle: (145)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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.

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation der Teilanwendungsgebiete A und B beschrieben. Dazu werden ebenfalls die Annahmen aus der GKV-Routinedatenanalyse des Ixekizumab-Dossiers herangezogen (138). Diese Daten wurden im Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Ixekizumab (Vorgangsnummer 2018-03-01-D-343) akzeptiert und für dieses Nutzenbewertungsverfahren sowie alle folgenden Verfahren in der Indikation PsA vom G-BA für die Angabe der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation zugrunde gelegt (139-144).

Die Berechnungen zur Zielpopulation wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung werden Anteile in Prozent auf maximal drei Nachkommstellen gerundet sowie Angaben zu Patientenzahlen immer als ganze gerundete Zahlen dargestellt (145).

Herleitung der Zielpopulation

Bimekizumab (Bimzelx[®]) wird allein oder in Kombination mit MTX zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (102).

Anhand der Vorbehandlung wird die Zielpopulation durch den G-BA in die folgenden zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt:

- Teilanwendungsgebiet A: Erwachsene mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Diese Patientinnen und Patienten sind erstmalig für eine bDMARD-Therapie indiziert.
- Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene mit aktiver PsA, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Für diese Patientinnen und Patienten ist somit der Wechsel auf ein anderes bDMARD indiziert.

Die Herleitung der Anzahl an Patientinnen und Patienten, die gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Bimekizumab in Frage kommen, erfolgte in drei Schritten (Abbildung 3-9).

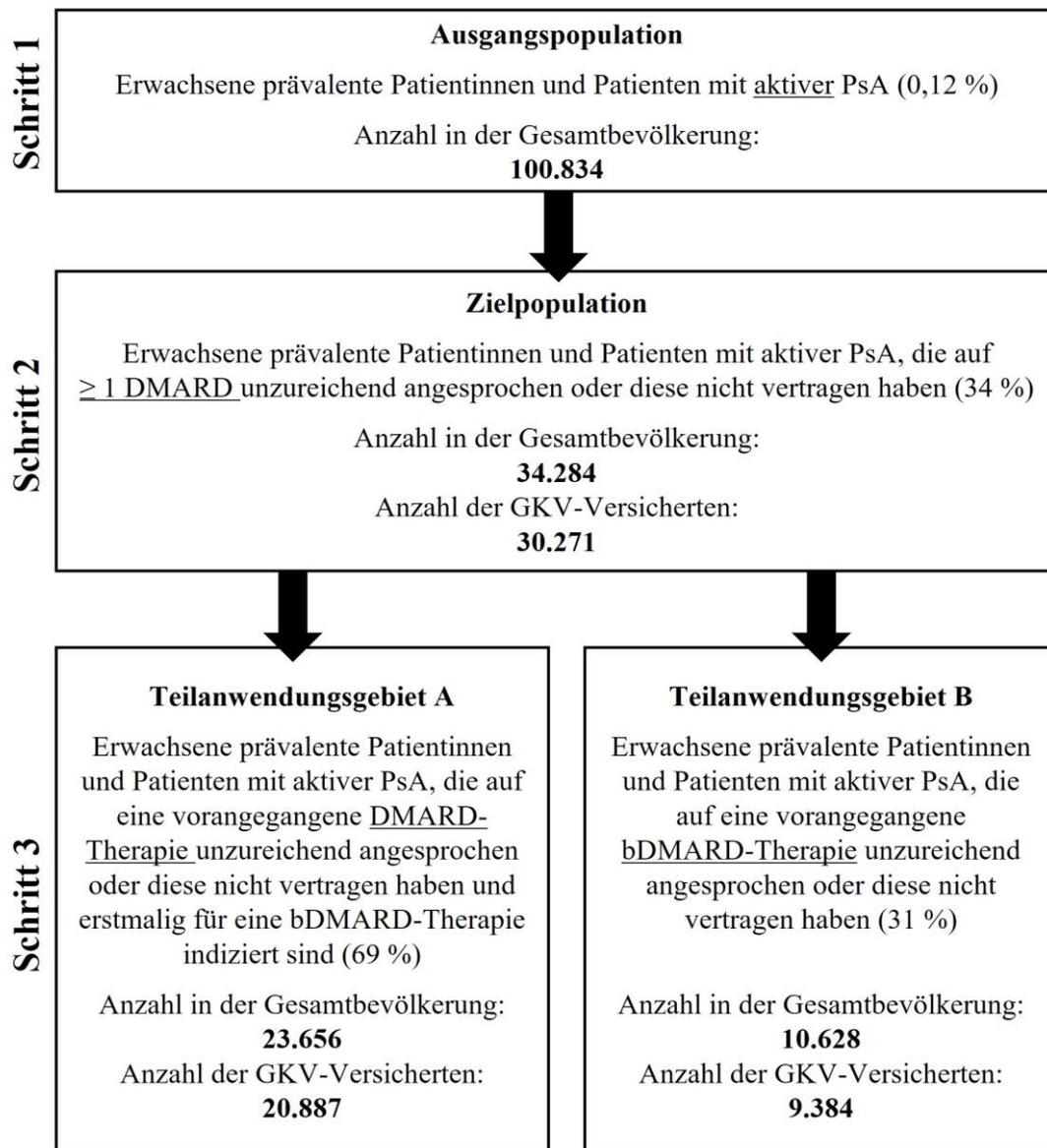


Abbildung 3-9: Herleitungsschritte zur Bestimmung des Anteils der GKV-Versicherten in der Zielpopulation und den Teilanwendungsgebieten A und B

Schritt 1: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA

Als Ausgangspopulation zur Herleitung der Zielpopulation von Bimekizumab im Jahr 2023 diente die Anzahl der prävalenten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA in der Gesamtbevölkerung. Diese wurde im Rahmen der Prävalenzberechnung ermittelt und umfasst 100.834 Patientinnen und Patienten bzw. entspricht einem Anteil von 0,12 % (Abbildung 3-9 und Abschnitt 3.2.3).

Bei diesem Anteil der Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA wurden nur diejenigen berücksichtigt, die zu dem Analysezeitpunkt eine Behandlung erhalten haben (siehe Abschnitt 3.2.3). Aufgrund der belastenden Symptomatik der PsA, die häufig mit hohen Einschränkungen in der Lebensqualität einhergeht, wird davon ausgegangen, dass eine aktive PsA in Deutschland in der Regel auch behandelt wird und es sich bei Patientinnen und Patienten, die für eine Behandlung in Frage kommen, aber aktuell nicht behandelt werden, nur um eine kleine Anzahl handelt.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA, die auf eine Therapie mit einem oder mehreren DMARD nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben

Im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse des Ixekizumab-Dossiers wurde über die Arzneimittelverordnungen ermittelt, dass 34 % der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA auf eine Therapie mit einem oder mehreren DMARD nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben (Zielpopulation) (138).

Im Jahr 2023 waren 74.194.830 Menschen und somit 88,3 % der deutschen Gesamtbevölkerung in einer GKV versichert (145, 169). Demnach umfasst die Zielpopulation von Bimekizumab in der Indikation PsA für 2023 34.284 Patientinnen und Patienten in der Gesamtbevölkerung, von denen 30.271 GKV-Versicherte waren (Abbildung 3-9) (145).

Schritt 3: Patientenanteile in den jeweiligen Teilanwendungsgebieten

Abschließend wurden in Schritt 3 der Herleitung die Patientenanteile in den jeweiligen Teilanwendungsgebieten ermittelt.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet A

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet A zu bestimmen, wurde zunächst erhoben, wie viele Patientinnen und Patienten dem Teilanwendungsgebiet B zugeordnet werden können. Anschließend wurde die Anzahl für Teilanwendungsgebiet B von der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation subtrahiert.

In der GKV-Routinedatenanalyse wurde für Teilanwendungsgebiet B „Patientinnen und Patienten mit PsA, die auf eine vorhergehende bDMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ ein Anteil von 31 % ermittelt (138).

Daraus ergibt sich für den Anteil an Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet A, die auf DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und somit erstmalig für eine bDMARD-Therapie indiziert sind, ein Anteil von 69 % (138):

$$100 \% \text{ in der Zielpopulation} - 31 \% \text{ Teilanwendungsgebiet B} = \\ 69 \% \text{ in Teilanwendungsgebiet A}$$

Für das Teilanwendungsgebiet A ergeben sich somit im Jahr 2023 23.656 Patientinnen und Patienten in der Gesamtbevölkerung, von denen 20.887 GKV-Versicherte waren (Abbildung 3-9) (145).

Anzahl der Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet B

Wie bereits beschrieben, wurde der Anteil an Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet B mit 31 % der Zielpopulation ermittelt.

Auf Basis dieses Anteils wurden für das Teilanwendungsgebiet B im Jahr 2023 10.628 Patientinnen und Patienten in der Gesamtbevölkerung ermittelt, von denen 9.384 GKV-Versicherte waren (Abbildung 3-9) (145).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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
Bimekizumab	<u>Teilanwendungsgebiet A:</u> Erwachsene mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	geringer Zusatznutzen	20.887
Bimekizumab	<u>Teilanwendungsgebiet B:</u> Erwachsene mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Zusatznutzen nicht belegt	9.384

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein medizinischer Zusatznutzen liegt für Bimekizumab für das gesamte Teilanwendungsgebiet A vor (Erwachsene mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben). Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV, für die ein medizinischer Zusatznutzen besteht, entspricht daher der Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten im Teilanwendungsgebiet A (siehe Tabelle 3-9). Für Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet B ist der Zusatznutzen nicht belegt. Die Herleitung der Patientenzahlen wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich 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.

Für die Beschreibung der Erkrankung und die Charakterisierung der Zielpopulation sowie für die Erläuterungen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der PsA wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank PubMed durchgeführt. Darüber hinaus wurden Quellen der UCB Pharma GmbH herangezogen. Des Weiteren wurden Informationen aus den internationalen Leitlinien (19, 70-72) sowie aus den Fachinformationen der in der Indikation PsA zugelassenen Arzneimittel entnommen (74-99).

Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des Statistischen Bundesamtes (168) bzw. des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (169). Darüber hinaus wurden die Angaben der GKV-Routineanalyse des Ixekizumab-Dossiers für die Berechnungen der Prävalenz und Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation genutzt (138). Für aktuelle Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der PsA wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank PubMed durchgeführt, wobei die Suche auf europäische Literatur eingeschränkt wurde.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Garg N, van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(5):663-672.
2. Garrido-Cumbrera M, Hillmann O, Mahapatra R, Trigos D, Zajc P, Weiss L, et al. Improving the Management of Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis: Roundtable Discussions with Healthcare Professionals and Patients. *Rheumatol Ther.* 2017;4(2):219-231.
3. Coates LC, Orbai AM, Azevedo VF, Cappelleri JC, Steinberg K, Lippe R, et al. Results of a global, patient-based survey assessing the impact of psoriatic arthritis discussed in the context of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):173.
4. Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Prevalence and severity of fatigue in psoriasis and psoriatic arthritis. *Advances in Dermatology and Allergology.* 2020;37(1):46-51.
5. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2021;7(1):59.
6. Bolt JW, van Ansenwoude CMJ, Hammoura I, van de Sande MG, van Baarsen LGM. Translational Research Studies Unraveling the Origins of Psoriatic Arthritis: Moving Beyond Skin and Joints. *Frontiers in medicine.* 2021;8:711823-711823.
7. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):291-304.
8. Alten R, Conaghan PG, Strand V, Sullivan E, Blackburn S, Tian H, et al. Unmet needs in psoriatic arthritis patients receiving immunomodulatory therapy: results from a large multinational real-world study. *Clin Rheumatol.* 2019;38(6):1615-1626.
9. Krueger GG. Clinical features of psoriatic arthritis. *Am J Manag Care.* 2002; 8(6 Suppl):S160-170.
10. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic Arthritis and Burden of Disease: Patient Perspectives from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. *Rheumatol Ther.* 2016;3(1):91-102.
11. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs.* 2014;74(4):423-441.
12. Huynh D, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(1):20-28.
13. Hioki T, Komine M, Ohtsuki M. Diagnosis and Intervention in Early Psoriatic Arthritis. *Journal of clinical medicine.* 2022;11(7):2051.
14. Armstrong AW, Schupp C, Bebo B. Psoriasis Comorbidities: Results from the National Psoriasis Foundation Surveys 2003 to 2011. *Dermatology.* 2012;225(2):121-126.
15. Koolae RM, Takeshita J, Ogdie A. Epidemiology and Natural History of Psoriatic Arthritis: an Update What Dermatologists Need to Know. *Current Dermatology Reports.* 2013;2(1):66-76.

16. Gladman D. Recent advances in understanding and managing psoriatic arthritis [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2016;5(2670).
17. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care*. 2018;45(2):271-287.
18. Radtke MA, Reich K, Beikert F, Augustin M. Psoriasisarthritis: Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Hautarzt*. 2011;62(10):779-790; quiz 791-772.
19. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060-1071.
20. Belasco J, Wei N. Psoriatic Arthritis: What is Happening at the Joint? *Rheumatol Ther*. 2019;6(3):305-315.
21. Bravo A, Kavanaugh A. Bedside to bench: defining the immunopathogenesis of psoriatic arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2019;15(11):645-656.
22. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet*. 2015;386(9997):983-994.
23. Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczak A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia*. 2018;56(6):392-398.
24. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(10):679-691.
25. World Health Organization (WHO). Global Report on psoriasis. World Health Organization. 2016.
26. Augustin M, Reich K, Blome C, Schafer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):580-585.
27. Spehr C AM, Rustenbach SJ, Mrowietz U, Strömer K, Radtke M. Poster: Routineversorgung der Psoriasis - Baseline Daten aus dem deutschen Psoriasis-Register PsoBest (vorgestellt auf der DKVF 2016 in Berlin). 2016.
28. Griffiths CE, Clark CM, Chalmers RJ, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess*. 2000;4(40):1-125.
29. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. *Reumatologia/Rheumatology*. 2017;55(3):131-135.
30. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):206-212.
31. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(2):163-168.
32. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;45(2):151-158.
33. Chen H-A, Chou C-T. The Prevalence and Significance of Uveitis in Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthropathies. *Current Rheumatology Reviews*. 2008;4:111-114.
34. Gottlieb A, Gratacos J, Dikranian A, van Tubergen A, Fallon L, Emir B, et al. Treatment patterns, unmet need, and impact on patient-reported outcomes of psoriatic arthritis in the United States and Europe. *Rheumatology international*. 2019;39(1):121-130.
35. Kaine J, Song X, Kim G, Hur P, Palmer JB. Higher Incidence Rates of Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis Compared with the General Population Using U.S. Administrative Claims Data. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(1):122-132.

36. Coates LC, McInnes IB, Merola JF, Warren RB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 3-Year Results from a Phase 2b Randomized Controlled Trial and its Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022.
37. Mease PJ, Asahina A, Gladman DD, Tanaka Y, Tillett W, Ink B, et al. Effect of bimekizumab on symptoms and impact of disease in patients with psoriatic arthritis over 3 years: results from BE ACTIVE. *Rheumatology (Oxford).* 2022.
38. McInnes IB, Asahina A, Coates LC, Landewe R, Merola JF, Ritchlin CT, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet.* 2022.
39. Merola JF, Landewe R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor-alpha inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet.* 2023;401(10370):38-48.
40. Anandarajah AP, Schwarz EM. Bone loss in the spondyloarthropathies: role of osteoclast, RANKL, RANK and OPG in the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol.* 2009;649:85-99.
41. Leung YY, Tam LS, Kun EW, Li EK. Psoriatic arthritis as a distinct disease entity. *J Postgrad Med.* 2007;53(1):63-71.
42. Grellmann C, Dombrowsky W, Fabricius V, Suruki R, Sheahan A, Joeres L. Epidemiology and Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Psoriasis in Germany: A Real-World Evidence Study. *Adv Ther.* 2021;38(1):366-385.
43. Sewerin P, Brinks R, Schneider M, Haase I, Vordenbäumen S. Prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2019;78(2):286-287.
44. Alten R, Strand V, Conaghan PG, Huneault L, Sullivan E, Blackburn S, et al. Psoriatic Arthritis Limits Patients' Abilities to Undertake Activities Crucial for Normal Daily Life and Impacts Happiness, Results from a Multinational Real-World Sample [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(suppl 10).
45. Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatol Ther.* 2018;31(3):e12589.
46. Armstrong AW, Schupp C, Wu J, Bebo B. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011. *PLoS One.* 2012;7(12):e52935.
47. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, Van De Kerkhof PCM, Chimenti S, Lotti T, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *British Journal of Dermatology.* 2006;155(4):729-736.
48. Feldman SR, Malakouti M, Koo JY. Social impact of the burden of psoriasis: effects on patients and practice. *Dermatol Online J.* 2014;20(8).
49. Schmid-Ott G, Schallmayer S, Calliess IT. Quality of life in patients with psoriasis and psoriasis arthritis with a special focus on stigmatization experience. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):547-554.
50. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Research.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1665.

51. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(12):2152-2154.
52. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1045-1050.
53. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(5):736-740.
54. Radtke MA, Mössner R, Augustin M, Reich K. Psoriasis Arthritis - Klinik, Pathogenese und Diagnostik. *Der deutsche Dermatologe*. 2007;5.
55. Merola JF, Espinoza LR, Fleischmann R. Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2018;4(2):e000656.
56. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2094-2096.
57. Kneitz C, Goebler M, Tony H-P. Diagnostik und Therapie der Psoriasisarthritis. *Akt Dermatol*. 2006;32:216-220.
58. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673.
59. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(9):1167-1178.
60. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509.
61. Crow JM. Psoriasis uncovered. *Nature*. 2012;492(7429):S50-51.
62. FitzGerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):214.
63. Schett G, Rahman P, Ritchlin C, McInnes IB, Elewaut D, Scher JU. Psoriatic arthritis from a mechanistic perspective. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(6):311-325.
64. Boehncke WH, Kirby B, FitzGerald O, van de Kerkhof PC. New developments in our understanding of psoriatic arthritis and their impact on the diagnosis and clinical management of the disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):264-270.
65. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2).
66. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273-2284.
67. Ogdie A, Gelfand JM. Clinical Risk Factors for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients with Psoriasis: A Review of Available Evidence. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(10):64.
68. Boehncke WH, Menter A. Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(5):377-388.
69. Husni ME, Merola JF, Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(3):351-360.
70. Coates LC, Corp N, van der Windt DA, O'Sullivan D, Soriano ER, Kavanaugh A. GRAPPA Treatment Recommendations: 2021 Update. *The Journal of rheumatology*. 2022.

71. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):700-712.
72. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):465-479.
73. Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke W-H, Härle P, Klaus J, et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021.
74. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednison acis (Stand 03/2022). 2022.
75. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Dexamethason acis[®] Injektionslösung (Stand 02/2022). 2022.
76. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Aspirin[®] (Stand 02/2022). 2022.
77. ratiopharm GmbH. Fachinformation Diclofenac-ratiopharm[®] magensaftresistente Tabletten (Stand 08/2022). 2022.
78. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Ibuprofen AbZ 600 mg/800 mg Filmtabletten (Stand 09/2022). 2022.
79. Mylan Healthcare GmbH. Fachinformation Rheumon[®] i. m. (Stand 03/2019). 2019.
80. Mylan Germany GmbH. Fachinformation Celecoxib Mylan Hartkapseln (Stand 03/2020). 2020.
81. ALIUD PHARMA GmbH. Fachinformation Indometacin AL 50 (Stand 09/2022). 2022.
82. ratiopharm GmbH. Fachinformation Meloxicam-ratiopharm[®] Tabletten (Stand 08/2022). 2022.
83. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten (Stand 05/2022). 2022.
84. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Lantarel[®] 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten (Stand 06/2022). 2022.
85. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Leflunomid medac 10 / 15 / 20 mg Filmtabletten (Stand 04/2022). 2022.
86. Nycomed GmbH. Fachinformation Tauredon[®] 10/20/50 mg (Stand 06/2011). 2011.
87. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand 06/2021). 2021.
88. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel[®] 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand 05/2022). 2022.
89. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia[®] 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 06/2022). 2022.
90. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi[®] 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand 02/2023). 2023.
91. Janssen Biologics B.V. Fachinformation REMICADE[®] 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 02/2022). 2022.
92. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA[®] 45 mg Injektionslösung, STELARA[®] 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 11/2022). 2022.
93. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tremfya[®] 100 mg Injektionslösung (Stand 07/2022). 2022.

94. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigen und in einer Fertigspritze, Skyrizi® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 02/2023). 2023.
95. Eli Lilly and Company (Ireland) Limited. Fachinformation Taltz® (Stand 01/2023). 2023.
96. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx® 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einem Fertigen (Stand 01/2023). 2023.
97. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten (Stand 03/2023). 2023.
98. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg/ 10 mg Filmtabletten (Stand 03/2023). 2023.
99. Amgen Europe B.V. Fachinformation Otezla® Filmtabletten (Stand 04/2020). 2020.
100. Kang EJ, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: latest treatments and their place in therapy. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2015;6(4):194-203.
101. European Medicines Agency (EMA). EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders.; 2022.
102. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx® 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigen (Stand 06/2023). 2023.
103. Merola JF, Lockshin B, Mody EA. Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):29-37.
104. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1137-1146.
105. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158(3):558-566.
106. Reich K, Augustin M, Thaci D, Pinter A, Leutz A, Hennekes C, et al. A 24-week multicentre, randomized, open-label, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ixekizumab vs. fumaric acid esters and methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis naive to systemic treatment. *Br J Dermatol*. 2020;182(4):869-879.
107. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol*. 2011;165(5):1109-1117.
108. Sticherling M, Mrowietz U, Augustin M, Thaci D, Melzer N, Hentschke C, et al. Secukinumab is superior to fumaric acid esters in treating patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatments: results from the randomized controlled PRIME trial. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):1024-1032.
109. Thaci D, Pinter A, Sebastian M, Termeer C, Sticherling M, Gerdes S, et al. Guselkumab is superior to fumaric acid esters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatment: results from a randomized, active-comparator-controlled phase IIIb trial (POLARIS). *Br J Dermatol*. 2020;183(2):265-275.

110. Thaci D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):400-409.
111. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaci D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390(10091):276-288.
112. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405-417.
113. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418-431.
114. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2016;375(4):345-356.
115. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386(9993):541-551.
116. Papp K, Thaci D, Reich K, Riedl E, Langley RG, Krueger JG, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;173(4):930-939.
117. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10148):650-661.
118. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;175(2):273-286.
119. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(2):241-251.
120. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, Toth D, Morita A, Balki SA, et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(1):27-36 e21.
121. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):871-881 e871-830.

122. Murdaca G, Spano F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(1):43-52.
123. Maroof A, Okoye R, Smallie T, Baeten D, Archer S, Simpson C. Bimekizumab Dual Inhibition of IL-17A and IL-17F Provides Evidence of IL-17F Contribution to Chronic Inflammation in Disease-Relevant Cells [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 69 (suppl 10). 2017.
124. Glatt S, Baeten D, Baker T, Griffiths M, Ionescu L, Lawson ADG, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Annals of the rheumatic diseases.* 2018;77(4):523-532.
125. Tsukazaki H, Kaito T. The Role of the IL-23/IL-17 Pathway in the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17).
126. Shah M, Maroof A, Gikas P, Mittal G, Keen R, Baeten D, et al. Dual neutralisation of IL-17F and IL-17A with bimekizumab blocks inflammation-driven osteogenic differentiation of human periosteal cells. *RMD Open.* 2020;6(2).
127. Cole S, Murray J, Simpson C, Okoye R, Tyson K, Griffiths M, et al. Interleukin (IL)-12 and IL-18 Synergize to Promote MAIT Cell IL-17A and IL-17F Production Independently of IL-23 Signaling. *Front Immunol.* 2020;11:585134.
128. Yang XO, Chang SH, Park H, Nurieva R, Shah B, Acero L, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F. *J Exp Med.* 2008;205(5):1063-1075.
129. Adams R, Maroof A, Baker T, Lawson ADG, Oliver R, Paveley R, et al. Bimekizumab, a Novel Humanized IgG1 Antibody That Neutralizes Both IL-17A and IL-17F. *Front Immunol.* 2020;11:1894.
130. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Report PA0010. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Reference (Adalimumab) Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants with Active Psoriatic Arthritis. 2022.
131. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Report PA0011. A Multicenter, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects with Active Psoriatic Arthritis. 2022.
132. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, Papp KA, Yamauchi P, Armstrong A, et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021.
133. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Langley RG, Armstrong A, Warren RB, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10273):487-498.
134. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021.
135. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bimekizumab (Plaque-Psoriasis). 2022.

136. Ritchlin C, Coates L, McInnes I, Mease P, Merola J, Tanaka Y, et al. Bimekizumab Treatment in Biologic DMARD-Naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-Week Efficacy and Safety Results from a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Active Reference Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74 (suppl 9).
137. Blauvelt A, Papp KA, Merola JF, Gottlieb AB, Cross N, Madden C, et al. Bimekizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: 60-week results from BE ABLE 2, a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2b extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1367-1374.
138. Lilly Deutschland GmbH. Modul 3A. Ixekizumab (Taltz®). 2018.
139. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2018.
140. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2019.
141. 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 euer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis)). 2021.
142. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Guselkumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2021.
143. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2021.
144. 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 - Risankizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat). 2022.
145. UCB Pharma GmbH. Modul 3C - Berechnungen zur Prävalenz, Inzidenz und Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PsA in der Zielpopulation in Deutschland. 2023.
146. Jacob C, Meier F, Neidhardt K, Jugl SM, Walker J, Braun S, et al. Epidemiology and Costs of Psoriasis in Germany – A Retrospective Claims Data Analysis. *Value in Health.* 2016;19(7):A566.
147. Sondermann W, Ventzke J, Matusiewicz D, Körber A. Analyse der pharmazeutischen Versorgungssituation von Patienten mit Psoriasis-Arthritis auf Basis von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2018;16(3):285-296.
148. BARMER GEK. Barmer GEK Arzneimittelreport 2016. 2016.
149. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiochia G, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Annals of the rheumatic diseases.* 2015;74(4):689-693.

150. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, Gislason GH, Gottlieb AB, Coates LC, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(9):1591-1597.
151. Romero Pérez A, Queiro R, Seoane-Mato D, Graell E, Chamizo E, Chaves Chaparro L, et al. Higher prevalence of psoriatic arthritis in the adult population in Spain? A population-based cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234556-e0234556.
152. Hoff M, Gulati AM, Romundstad PR, Kavanaugh A, Haugeberg G. Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in central Norway: data from the Nord-Trøndelag health study (HUNT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):60-64.
153. Ogdie A, Langan S, Love T, Haynes K, Shin D, Seminara N, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(3):568-575.
154. Polyzoi M, Virhage M, Geale K, Anell B. The Prevalence of Plaque Psoriasis, Psoriatic Arthritis And The Overlap Between Them In Norway. *Value in Health*. 2016;19.
155. Raciborski F, Śliwczyński A, Kłak A, Kwiatkowska B, Brzozowska M, Tłustochowicz M. Prevalence of psoriatic arthritis and costs generated by treatment of psoriatic arthritis patients in the public health system - the case of Poland. *Reumatologia*. 2016;54(6):278-284.
156. Zlatkovic-Svenda MI, Stojanovic RM, Sipetic-Grujicic SB, Radak-Perovic MM, Damjanov NS, Guillemin F. Prevalence of spondyloarthritis in Serbia: a EULAR endorsed study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(10):1940-1942.
157. Fernandez-Sueiro J, Pinto J, Pertega-Diaz S, Acasuso M, Herrero de Padura I. Prevalence of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in a Northern Population of Spain.: 2012 ACR/ARHP Annual Meeting. 2012.
158. Kerola AM, Rollefstad S, Kazemi A, Wibetoe G, Sexton J, Mars N, et al. Psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis in Norway: nationwide prevalence and use of biologic agents. *Scand J Rheumatol*. 2022:1-9.
159. Pina Vegas L, Sbidian E, Penso L, Claudepierre P. Epidemiologic study of patients with psoriatic arthritis in a real-world analysis: a cohort study of the French health insurance database. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1243-1251.
160. Tłustochowicz M, Wierzba W, Marczak M, Tłustochowicz W, Śliwczyński A, Raciborski F, et al. Trends in psoriatic arthritis epidemiology in Poland. *Rheumatology international*. 2021;41(1):139-145.
161. Exarchou S, Wallman JK, Di Giuseppe D, Klingberg E, Sigurdardottir V, Wedren S, et al. The National Prevalence of Clinically Diagnosed Psoriatic Arthritis in Sweden in 2017. *The Journal of rheumatology*. 2023.
162. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C, Psychos DN, Tympanidou M, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(12):2641-2644.
163. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(4):310-317.
164. Nossent JC, Gran JT. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(4):251-255.
165. Kaipiainen-Seppänen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *Br J Rheumatol*. 1996;35(12):1289-1291.

166. Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kröger L, Luosujärvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(11):2460-2468.
167. Söderlin MK, Börjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(10):911-915.
168. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 12421-0002: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre (Stichtag: 31.12.2021): 2023. Aufgerufen am: 04.04.2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1681378313550#abreadcrumb>.
169. Bundesgesundheitsministerium (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-März 2023 (Stand: 3. April 2023): 2023. Aufgerufen am: 03.04.2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Maerz_2023.pdf.

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 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Bimekizumab wird alleine oder im Kombination mit MTX zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (1).

Für das Teilanwendungsgebiet A „Erwachsene mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ und für das Teilanwendungsgebiet B „Erwachsene mit aktiver PsA, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ wurden die Wirkstoffe Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab als zVT festgelegt (2).

Die Wirkstoffe der zVT beider Teilanwendungsgebiete können sowohl im Rahmen einer Monotherapie als auch in Kombination mit MTX eingesetzt werden. Somit fallen gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Risankizumab (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-744) die entsprechenden Kosten für MTX ggf. sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zVT an und werden deshalb nicht separat aufgeführt (2).

Die zVT Infliximab kann als Erhaltungstherapie sowohl intravenös als auch subkutan angewendet werden. Basierend auf den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Tofacitinib (Vorgangsnummer 2021-12-15-D-764) wird die subkutane Darreichungsform im vorliegenden Dossier nicht dargestellt und die Darstellung auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie beschränkt (3).

Im Folgenden werden sowohl für Bimekizumab als zu bewertendes Arzneimittel als auch für die genannten Wirkstoffe der zVT die Kosten für die GKV dargestellt.

Da Patientinnen und Patienten mit PsA aufgrund ihrer chronischen Erkrankung kontinuierlich und meist ein Leben lang therapiert werden müssen, sind initiale Induktionstherapie-Kosten bezogen auf die Gesamtkosten einer PsA-Therapie vernachlässigbar gering (2). Daher werden diese analog zu dem vorangegangenen G-BA Beschluss zu Risankizumab in der Indikation PsA (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-744) bei der Kostenberechnung in Abschnitt 3.3 nicht berücksichtigt. Zudem wird keine maximale Anwendungsdauer angegeben.

Sofern Arzneimittel einer Festbetragsgruppe zugeordnet sind, wird für die Kostenberechnung der Festbetrag herangezogen. Ist ein Wirkstoff keiner Festbetragsgruppe zugeordnet, so werden die Preise der LAUER-TAXE[®] entnommen und das wirtschaftlichste Fertigarzneimittel für die Kostenberechnung berücksichtigt. Wenn für ein Präparat mehrere Packungsgrößen zur Auswahl stehen, wird die wirtschaftlichste Packungsgröße der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Die Berechnungen wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt, sofern nicht anders ausgewiesen (4). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte in Abschnitt 3.3 bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bimekizumab ^c (Bimzelx [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> alle vier Wochen (160 mg s. c.) oder alle acht Wochen (320 mg s. c.)	13,0 oder 6,5	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab (z. B. Humira [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> alle zwei Wochen (40 mg s. c.)	26,1	1
Certolizumab Pegol (Cimzia [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> alle zwei Wochen (200 mg s. c.) oder alle vier Wochen (400 mg s. c.)	26,1 oder 13,0	1
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> 2 x wöchentlich (25 mg s. c.) oder wöchentlich (50 mg s. c.)	104,3 oder 52,1	1
Golimumab ^d (Simponi [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> monatlich (50 mg oder 100 mg s. c.)	12,0	1
Infliximab (z. B. Remicade [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> alle acht Wochen (5 mg/kg i. v.)	6,5	1
Ixekizumab (Taltz [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> alle vier Wochen (80 mg s. c.)	13,0	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Secukinumab ^e (Cosentyx [®])	Teilanwendungsgebiet A	<u>kontinuierlich:</u> monatlich (150 mg oder 300 mg s. c.)	12,0	1
	Teilanwendungsgebiet B	<u>kontinuierlich:</u> monatlich (300 mg s. c.)	12,0	1
Ustekinumab ^f (Stelara [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> alle zwölf Wochen (45 mg oder 90 mg s. c.)	4,3	1

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

a: Die Behandlungen der Induktionstherapie werden nicht berücksichtigt.

b: Die Berechnungen wurden ungerundet in Excel durchgeführt und auf eine Nachkommastelle gerundet dargestellt.

c: Laut Fachinformation ist die empfohlene Dosis nach der initialen Behandlungsphase (16 Wochen) für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitig bestehender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis 320 mg alle acht Wochen. Nach 16 Wochen wird eine regelmäßige Bewertung der Wirksamkeit empfohlen und wenn ein ausreichendes klinisches Ansprechen in den Gelenken nicht aufrechterhalten werden kann, kann eine Umstellung auf 160 mg alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden (1).

d: Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (5, 6).

e: Laut Fachinformation werden für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder bei unzureichendem Ansprechen auf TNF- α -Inhibitoren monatlich 300 mg und bei allen anderen Patientinnen und Patienten monatlich 150 mg empfohlen (7). Es wird davon ausgegangen, dass eine Dosierung von 150 mg monatlich bei Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet B in der Versorgung keine Anwendung findet.

f: Bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden (8).

Quellen: (1, 4-13)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 beschriebenen Teilanwendungsgebiete A und B. Die Informationen bezüglich des Behandlungsmodus von Bimekizumab und den Wirkstoffen der zVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1, 5-13). Die Behandlungsdauer beläuft sich für alle Wirkstoffe auf einen Tag pro Behandlung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bimekizumab ^c (Bimzelx [®])	Teilanwendungs- gebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> alle vier Wochen (160 mg s. c.) oder alle acht Wochen (320 mg s. c.)	13,0 oder 6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Adalimumab (z. B. Humira [®])	Teilanwendungs- gebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> alle zwei Wochen (40 mg s. c.)	26,1
Certolizumab Pegol (Cimzia [®])	Teilanwendungs- gebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> alle zwei Wochen (200 mg s. c.) oder alle vier Wochen (400 mg s. c.)	26,1 oder 13,0
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Teilanwendungs- gebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> 2 x wöchentlich (25 mg s. c.) oder wöchentlich (50 mg s. c.)	104,3 oder 52,1
Golimumab ^d (Simponi [®])	Teilanwendungs- gebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> monatlich (50 mg oder 100 mg s. c.)	12,0
Infliximab (z. B. Remicade [®])	Teilanwendungs- gebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> alle acht Wochen (5 mg/kg i. v.)	6,5

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Ixekizumab (Taltz [®])	Teilanwendungs- gebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> alle vier Wochen (80 mg s. c.)	13,0
Secukinumab ^c (Cosentyx [®])	Teilanwendungs- gebiet A	<u>kontinuierlich:</u> monatlich (150 mg oder 300mg s. c.)	12,0
	Teilanwendungs- gebiet B	<u>kontinuierlich:</u> monatlich (300mg s. c.)	12,0
Ustekinumab ^f (Stelara [®])	Teilanwendungs- gebiet A, B	<u>kontinuierlich:</u> alle zwölf Wochen (45 mg oder 90 mg s. c.)	4,3

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

a: Die Behandlungen der Induktionstherapie werden nicht berücksichtigt.

b: Die Berechnungen wurden ungerundet in Excel durchgeführt und auf eine Nachkommastelle gerundet dargestellt.

c: Laut Fachinformation ist die empfohlene Dosis nach der initialen Behandlungsphase (16 Wochen) für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitig bestehender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis 320 mg alle acht Wochen. Nach 16 Wochen wird eine regelmäßige Bewertung der Wirksamkeit empfohlen und wenn ein ausreichendes klinisches Ansprechen in den Gelenken nicht aufrechterhalten werden kann, kann eine Umstellung auf 160 mg alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden (1).

d: Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (5, 6).

e: Laut Fachinformation werden für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder bei unzureichendem Ansprechen auf TNF- α -Inhibitoren monatlich 300 mg und bei allen anderen Patientinnen und Patienten monatlich 150 mg empfohlen (7). Es wird davon ausgegangen, dass eine Dosierung von 150 mg monatlich bei Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet B in der Versorgung keine Anwendung findet.

f: Bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden (8).

Quellen: (1, 4-13)

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^{a, b}	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bimekizumab ^c (Bimzelx [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	13,0 oder 6,5	160 mg oder 320 mg	2.085,7 mg oder 2.085,7 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab (z. B. Humira [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	26,1	40 mg	1.042,9 mg
Certolizumab Pegol (Cimzia [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	26,1	200 mg	5.214,3 mg
		13,0	400 mg	5.214,3 mg
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	104,3	25 mg	2.607,1 mg
		52,1	50 mg	2.607,1 mg
Golimumab ^d (Simponi [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	12,0	50 mg	600 mg
			100 mg	1.200 mg
Infliximab (z. B. Remicade [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	6,5	500 mg ^e (5 mg/kg)	3.258,9 mg
Ixekizumab (Taltz [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	13,0	80 mg	1.042,9 mg
Secukinumab ^f (Cosentyx [®])	Teilanwendungsgebiet A	12,0	150 mg	1.800 mg
			300 mg	3.600 mg
	Teilanwendungsgebiet B	12,0	300 mg	3.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^{a, b}	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)
Ustekinumab (Stelara®) ^g	Teilanwendungsgebiet A, B	4,3	45 mg oder 90 mg	195,5 mg oder 391,1 mg

a: Die Behandlungen der Induktionstherapie werden nicht berücksichtigt.

b: Die Berechnungen wurden ungerundet in Excel durchgeführt und auf eine Nachkommastelle gerundet dargestellt.

c: Laut Fachinformation ist die empfohlene Dosis nach der initialen Behandlungsphase (16 Wochen) für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitig bestehender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis 320 mg alle acht Wochen. Nach 16 Wochen wird eine regelmäßige Bewertung der Wirksamkeit empfohlen und wenn ein ausreichendes klinisches Ansprechen in den Gelenken nicht aufrechterhalten werden kann, kann eine Umstellung auf 160 mg alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden (1).

d: Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (5, 6).

e: Für die Berechnung des gewichtsabhängigen Verbrauchs wurde von 85,7 kg Durchschnittsgewicht einer Patientin bzw. eines Patienten mit PsA ausgegangen (14-17). Bei einem Gewicht von 85,7 kg und einer Dosis von 5 mg/kg werden bei jeder Gabe Infliximab durchschnittlich 428,5 mg verabreicht. Für eine Dosis über 400 mg müssen daher insgesamt fünf Durchstechflaschen mit je 100 mg Pulver rekonstituiert werden.

f: Laut Fachinformation werden für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder bei unzureichendem Ansprechen auf TNF- α -Inhibitoren monatlich 300 mg und bei allen anderen Patientinnen und Patienten monatlich 150 mg empfohlen (7). Es wird davon ausgegangen, dass eine Dosierung von 150 mg monatlich bei Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet B in der Versorgung keine Anwendung findet.

g: Bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden (8).

Quellen: (1, 4-15)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 3-12 genannten Arzneimittel wurde anhand der Angaben zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit in den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel ermittelt (1, 5-13). Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe in Milligramm multipliziert.

Die Berechnung des Jahresverbrauches pro Patient wird im Folgenden am Beispiel von Bimekizumab dargestellt:

Behandlungstage (pro Patient und Jahr) x Verbrauch pro Gabe = Jahresverbrauch (pro Patient)

$$13,0 \times 160 \text{ mg} = 2.085,7 \text{ mg}$$

Für die Berechnung des gewichtsabhängigen Verbrauchs an Infliximab pro Gabe und pro Behandlungsjahr wurde von 85,7 kg als Durchschnittsgewicht eines Patienten bzw. einer Patientin mit PsA ausgegangen (14-17). Bei einem Gewicht von 85,7 kg und einer Dosis von 5 mg/kg werden bei jeder Gabe Infliximab durchschnittlich 428,5 mg verabreicht. Für eine Dosis über 400 mg müssen daher insgesamt fünf Durchstechflaschen mit je 100 mg Pulver rekonstituiert werden. Da laut Fachinformation die rekonstituierte, gebrauchsfertige Infusionslösung innerhalb von 24 Stunden verwendet werden sollte, ist bei jeder Behandlung mit einem Verwurf zu rechnen (11).

Alle weiteren Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (4).

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: 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) in €	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €
Zu bewertendes Arzneimittel		
Bimekizumab (Bimzelx®)	5.998,27 € (2 x 2 Fertigspritzen oder -pens à 160 mg)	5.753,93 € [2,00 € ^a ; 242,34 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Adalimumab ^c (z. B. Humira®)	2.859,17 € ^d (6 Fertigspritzen oder -pens à 40 mg)	2.857,17 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^e]
Certolizumab Pegol (Cimzia®)	2.859,17 € ^d (3 x 2 Fertigspritzen oder -pens oder Patronen für Dosiergerät à 200 mg)	2.857,17 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^e]
Etanercept ^c (z. B. Enbrel®)	2.859,17 € ^d (24 Fertigspritzen oder -pens à 25 mg)	2.857,17 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^e]
	2.859,17 € ^d (12 Fertigspritzen oder -pens à 50 mg)	2.857,17 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^e]
Golimumab (Simponi®)	2.605,92 € ^d (3 x 1 Fertigspritzen oder Injektoren à 50 mg)	2.603,92 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^e]
	4.810,41 € ^d (3 x 1 Fertigspritzen oder Injektoren à 100 mg)	4.808,41 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^e]

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

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) in €	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €
Infliximab ^c (z. B. Remicade [®])	3.490,53 € ^d (5 Durchstechflaschen à 100 mg Pulver)	3.488,53 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^e]
Ixekizumab (Taltz [®])	3.989,28 € (3 x 1 Fertigspritzen oder pens à 80 mg)	3.826,90 € [2,00 € ^a ; 160,38 € ^b]
Secukinumab ^f (Cosentyx [®])	4.653,99 € (3 x 2 Fertigspritzen oder -pens à 150 mg)	4.464,49 € [2,00 € ^a ; 187,50 € ^b]
	4.653,99 € (3 x 1 Fertigspritzen oder -pens à 300 mg)	4.464,49 € [2,00 € ^a ; 187,50 € ^b]
Ustekinumab (Stelara [®])	5.446,71 € (1 x 1 Fertigspritze oder Durchstechflasche à 45 mg)	4.917,10 € [2,00 € ^a ; 527,61 € ^b]
	5.446,71 € (1 x 1 Fertigspritze à 90 mg)	4.917,10 € [2,00 € ^a ; 527,61 € ^b]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (2,00 € pro Packung) b: Herstellerabschlag nach § 130a SGB V c: Für Adalimumab, Etanercept und Infliximab werden beispielhaft die Originalpräparate (Humira[®], Enbrel[®] bzw. Remicade[®]) angegeben. Da diese Wirkstoffe einem Festbetrag unterliegen, bestehen keine Unterschiede zu anderen Präparaten mit dem Wirkstoff Adalimumab, Etanercept bzw. Infliximab. d: Festbetrag e: Gemäß § 130a Abs. 3b Satz 2 SGB V wurde bei festbetragsgebundenen Arzneimitteln ein bereits abgelöster bzw. reduzierter Generikaabschlag (durch Absenkung des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer seit dem 1. Januar 2007) nicht noch einmal berücksichtigt. Es werden ausschließlich die tatsächlichen Herstellerabschläge herangezogen, die in der LAUER-TAXE[®] ausgewiesen sind. f: Die angegebenen Packungen für 150 mg bzw. 300 mg sind gleich wirtschaftlich. Quelle: (18)</p>		

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

Die Wirkstärken, Darreichungsformen, Packungsgrößen sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der Wirkstoffe der zVT wurden der LAUER-TAXE[®] entnommen (Stand: 15.04.2023) (18).

Für erstattungsfähige Arzneimittel, die keiner Festbetragsgruppe zugeordnet sind, ergibt sich der angegebene Preis aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive Mehrwertsteuer (MwSt.), abzüglich des Herstellerabschlags und des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 2,00 €.

Für unterlagengeschützte Präparate wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 12 % auf den Herstellerabgabepreis (HAP) für das Jahr 2023 berücksichtigt. Sofern der Abschlag nach Abs. 1 Satz 1 in einer Erstattungsbetragsvereinbarung nach § 130b vor dem 12. November 2022 abgelöst wurde, erhalten die Krankenkassen von Apotheken einen Abschlag in Höhe von 5 % des HAP.

Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt von 10 % auf den HAP berücksichtigt. Entsprechend § 130a Abs. 3b Satz 2 SGB V wurde bei festbetragsgebundenen Arzneimitteln ein bereits abgelöster bzw. reduzierter Generikaabschlag (durch Absenkung des Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU) ohne MwSt. seit dem 01.01.2007) nicht noch einmal berücksichtigt. Deshalb werden ausschließlich die tatsächlichen Herstellerabschläge herangezogen, die in der LAUER-TAXE[®] ausgewiesen sind. Dieses Vorgehen ermöglicht es, die effektiv zu Lasten der GKV anfallenden Jahrestherapiekosten zu kalkulieren (4).

Rabatte gemäß § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel („Generika“) bzw. Preismoratoriumsrabatte nach § 130a Abs. 3a SGB V fallen für die definierten Arzneimittel laut LAUER-TAXE[®] nicht an.

Es wurde jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße für die Kostenberechnung herangezogen. Falls mehrere Präparate eines Wirkstoffs zur Verfügung standen, wurde auch hier das wirtschaftlichste Präparat gewählt (4).

Für die Wirkstoffe der zVT Adalimumab, Etanercept und Infliximab sind neben den Originalpräparaten Humira[®], Enbrel[®] und Remicade[®] auch Biosimilar-Präparate verfügbar. Alle Präparate mit den Wirkstoffen Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab und Etanercept werden der Festbetragsgruppe 1 der Stufe 2 für TNF- α -Inhibitoren zugeordnet (19) und alle Produkte mit dem Wirkstoff Infliximab befinden sich in der Festbetragsgruppe 1 der Stufe 1 (20). Für die Adalimumab-, Etanercept- bzw. Infliximab-Präparate besteht somit kein preislicher Unterschied zwischen den Original- und Biosimilar-Präparaten. Biosimilar-Präparate können aufgrund des biologischen Herstellungsverfahrens eine ähnliche, jedoch keine identische Wirksamkeit gewährleisten.

Im Folgenden wird die Berechnung der anfallenden Kosten für die GKV (pro Packung), ausgehend vom APU/HAP, am Beispiel von Bimekizumab dargestellt:

1. Berechnung des Apothekeneinkaufspreises (AEP)

Der AEP ergibt sich aus dem APU/HAP zuzüglich 3,15 % Großhandelszuschlag, maximal jedoch 37,80 € und 0,70 € Festzuschlag. Für Bimekizumab ergibt sich daher folgender AEP:

$$\text{APU/HAP (4.846,74 € + 37,80 € (maximaler Großhandelszuschlag) + Festzuschlag (0,70 €))} \\ = 4.885,24 \text{ €}$$

2. Berechnung des Brutto-AVP:

Der Brutto-AVP setzt sich aus dem AEP zuzüglich Apothekenzuschlägen (3 % des AEP und 8,35 €), Notfallpauschale (0,21 €), Förderzuschlag für pharmazeutische Dienstleistungen (0,20 €) und 19 % MwSt. zusammen. Für Bimekizumab ergibt sich entsprechend der folgende Brutto-AVP:

AEP (4.885,24 €) + 3 % Apothekenzuschlag (146,56 €) + fixer Apothekenzuschlag (8,35 €) +
Notfallpauschale (0,21 €) + Förderzuschlag für pharmazeutische Dienstleistungen (0,20 €) +
19 % MwSt. (957,71 €)
= 5.998,27 €

3. Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte:

Für Bimekizumab wird ein Herstellerabschlag von 5 % des HAP berücksichtigt:

AVP (5.998,27 €) – 5 % Herstellerabschlag vom HAP (242,34 €) – gesetzlicher Apotheken-
abschlag (2,00 €)
= 5.753,93 €

Es ergeben sich somit Kosten für die GKV in Höhe von 5.753,93 € pro Packung Bimekizumab
(2 x 2 Fertigspritzen oder -pens à 160 mg).

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 3-14 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ^b
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bimekizumab (Bimzelx [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	Untersuchung auf eine TB-Infektion	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^c	-
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab (z. B. Humira [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich TB	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^c	-
		Untersuchung auf eine HBV-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ^b
Certolizumab Pegol (Cimzia [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich TB	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^c	-
		Untersuchung auf eine HBV-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	Untersuchung auf Infektionen	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^c	-
		Untersuchung auf TB	1 x vor Therapiebeginn	-
		Untersuchung auf eine HBV-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
Golimumab (Simponi [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich TB	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^c	-
		Untersuchung auf eine HBV-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
Infliximab (z. B. Remicade [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich TB	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^c	-
		Untersuchung auf eine HBV-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
		<u>Infusionskosten^d:</u> Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Behandlung	6,5
		<u>Infusionskosten:</u> Beobachtung und Betreuung in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung	1 x pro Behandlung	6,5
Ixekizumab (Taltz [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	Untersuchung auf eine TB-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
Secukinumab (Cosentyx [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	Untersuchung auf eine TB-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
Ustekinumab (Stelara [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	Untersuchung auf eine TB-Infektion	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^c	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ^b
<p>a: Zusätzliche GKV-Leistungen, die einmalig vor der Therapie durchgeführt werden müssen, werden der Vollständigkeit wegen gelistet, jedoch nicht zur Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.</p> <p>b: Die Berechnungen wurden in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.</p> <p>c: In der Fachinformation von Bimzelx[®], Humira[®], Cimzia[®], Enbrel[®], Simponi[®], Remicade[®] und Stelara[®] (1, 5, 6, 8-12) werden keine konkreten Labor- oder Röntgenerhebungen vorgeschrieben anhand derer die Überwachung quantifiziert werden kann. Anfallende Kosten für regelhafte Laborleistungen (z. B. Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden ebenfalls nicht berücksichtigt.</p> <p>d: Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>Quellen: (1, 4-13)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 von Bimekizumab und den Wirkstoffen der zVT entnommen (1, 5-13). Da Patientinnen und Patienten mit PsA aufgrund ihrer chronischen Erkrankung kontinuierlich und meist ein Leben lang therapiert werden müssen, werden zusätzliche GKV-Leistungen, die vor Therapiebeginn, einmalig während der Induktionstherapie oder nach dem Behandlungsende durchgeführt werden müssen, bei der Kostenberechnung in Abschnitt 3.3 nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist analog zu der Berechnung der Arzneimittelkosten, bei der ebenfalls die einmalige Induktionstherapie nicht mitberücksichtigt wurde.

Während der Therapie mit Taltz[®] bzw. Cosentyx[®] fallen laut Fachinformation keine regelmäßigen, zwingend erforderlichen zusätzlichen GKV-Leistungen an (7, 13). Gemäß der Fachinformation von Enbrel[®] sollten Patientinnen und Patienten vor und während einer Behandlung auf Infektionen hin untersucht werden (10). Einmalige Leistungen (Untersuchung auf eine Tuberkulose (TB)-Infektion vor Beginn der Therapie) werden im Folgenden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Gemäß der Fachinformation von Humira[®], Cimzia[®], Simponi[®] bzw. Remicade[®] müssen Patientinnen und Patienten im Hinblick auf Infektionen, einschließlich TB, während der Behandlung engmaschig bzw. genau überwacht werden (5, 6, 9, 11, 12).

Gemäß der Fachinformation von Bimzelx[®] und Stelara[®] sollten bzw. müssen Patientinnen und Patienten während der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden (1, 8).

In den jeweiligen Fachinformationen ist die „Überwachung“ für keines der Präparate konkret anhand von Labor- oder Röntgenerhebungen vorgeschrieben, sodass hierzu keine konkreten GKV-Leistungen identifiziert und quantifiziert werden können. Anfallende Kosten für regelhafte Laborleistungen (z. B. Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, sollen gemäß vorangegangener Nutzenbewertungen zudem nicht abgebildet werden (2). Einmalige Leistungen wie die Untersuchung auf eine TB- (für alle Biologika) bzw. Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion (für Humira®, Cimzia®, Enbrel® und Remicade®) vor Beginn der Therapie werden im Folgenden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Gemäß der Fachinformation von Remicade® ist die Infusionslösung aus einem Pulver herzustellen (11). Das Ansetzen erfolgt in der Apotheke und ist über die sogenannte Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3, Teil 2, Ziffer 8) bei der GKV abzurechnen (21). Die intravenöse Infusion erfolgt über einen Zeitraum von zwei Stunden und wird von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal durchgeführt. Alle Patientinnen und Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde, sind nach der Infusion mindestens ein bis zwei Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten (11). Damit fallen pro Behandlung, also 6,5 -mal im Jahr, Herstellungskosten der Infusionslösung und Infusionskosten für die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<u>Infusionskosten:</u>	
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ^a	71,00
Beobachtung und Betreuung in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung (GOP: 01510)	50,91
Summe:	121,91
a: Wird über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Anlage 3, Teil 2, Ziffer 8“ abgerechnet.	
Quellen: (21, 22)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und den Wirkstoffen der zVT entnommen (1, 5-13). Die Kosten der einzelnen GKV-Leistungen entstammen dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV). Für das Jahr 2023 ist ein Orientierungspunktwert in Höhe von 11,4915 Cent je Punkt festgelegt worden (22).

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^a	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in € ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bimekizumab (Bimzelx [®])	Bei der Behandlung mit Bimekizumab können die notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie nicht quantifiziert werden.		
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Adalimumab (z. B. Humira [®])	Bei der Behandlung mit Adalimumab können die notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie nicht quantifiziert werden.		
Certolizumab Pegol (Cimzia [®])	Bei der Behandlung mit Certolizumab Pegol können die notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie nicht quantifiziert werden.		
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Bei der Behandlung mit Etanercept können die notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie nicht quantifiziert werden.		
Golimumab (Simponi [®])	Bei der Behandlung mit Golimumab können die notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie nicht quantifiziert werden.		
Infliximab ^c (z. B. Remicade [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	<u>Infusionskosten^d:</u> Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	462,77 € (71,00 € x 6,5 Behandlungen)
		<u>Infusionskosten:</u> Beobachtung und Betreuung in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung	331,82 € (50,91 € x 6,5 Behandlungen)
		Gesamt:	794,59 €
Ixekizumab (Taltz [®])	Bei der Behandlung mit Ixekizumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an.		
Secukinumab (Cosentyx [®])	Bei der Behandlung mit Secukinumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an.		
Ustekinumab (Stelara [®])	Bei der Behandlung mit Ustekinumab können die notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie nicht quantifiziert werden.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung^a	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in €^b
<p>a: Da Patientinnen und Patienten mit PsA aufgrund ihrer chronischen Erkrankung kontinuierlich und meist ein Leben lang therapiert werden müssen, werden zusätzliche GKV-Leistungen, die vor Therapiebeginn oder einmalig während der Induktionstherapie durchgeführt werden müssen, bei der Kostenberechnung nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Die Berechnungen wurden mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.</p> <p>c: Weitere notwendige GKV-Leistungen können während der Erhaltungstherapie mit Infliximab nicht quantifiziert werden.</p> <p>d: Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>Quellen: (4, 21, 22)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und Jahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bimekizumab ^b 160 mg (Bimzelx [®])	2.085,7 mg	3,26 [2.085,7 mg / (2 x 2 à 160 mg)]	18.751,65 € [3,26 x 5.753,93 €]
Bimekizumab ^b 320 mg (Bimzelx [®])	oder 2.085,7 mg	3,26 [2.085,7 mg / (2 x 2 à 160 mg)]	18.751,65 € [3,26 x 5.753,93 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Adalimumab 40 mg (z. B. Humira [®])	1.042,9 mg	4,35 [1.042,9 mg / (6 à 40 mg)]	12.415,08 € [4,35 x 2.857,17 €]
Certolizumab Pegol ^c 200 mg (Cimzia [®])	5.214,3 mg	4,35 [5.214,3 mg / (3 x 2 à 200 mg)]	12.415,08 € [4,35 x 2.857,17 €]
Certolizumab Pegol ^c 400 mg (Cimzia [®])	oder 5.214,3 mg	4,35 [5.214,3 mg / (3 x 2 à 200 mg)]	12.415,08 € [4,35 x 2.857,17 €]
Etanercept ^d 25 mg (z. B. Enbrel [®])	2.607,1 mg	4,35 [2.607,1 mg / (24 à 25 mg)]	12.415,08 € [4,35 x 2.857,17 €]
Etanercept ^d 50 mg (z. B. Enbrel [®])	oder 2.607,1 mg	4,35 [2.607,1 mg / (12 à 50 mg)]	12.415,08 € [4,35 x 2.857,17 €]
Golimumab 50 mg (Simponi [®])	600 mg	4,0 [600 mg / (3 à 50 mg)]	10.415,68 € [4,0 x 2.603,92 €]
Golimumab ^e 100 mg (Simponi [®])	oder 1.200 mg	4,0 [1.200 mg / (3 à 100 mg)]	19.233,64 € [4,0 x 4.808,41 €]
Infliximab 100 mg (z. B. Remicade [®])	3.258,9 mg	6,52 [3.258,9 mg / (5 à 100 mg)]	22.737,74 € [6,52 x 3.488,53 €]
Ixekizumab 80 mg (Taltz [®])	1.042,9 mg	4,35 [1.042,9 mg / (3 x 1 à 80 mg)]	16.628,79 € [4,35 x 3.826,90 €]

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a
Secukinumab ^f 150 mg (Cosentyx [®])	1.800 mg	2,0 [1.800 mg / (3 x 2 à 150 mg)]	8.928,98 € [2,0 x 4.464,49 €]
Secukinumab ^f 300 mg (Cosentyx [®])	3.600 mg	4,0 [3.600 mg / (3 x 1 à 300 mg)]	17.857,96 € [4,0 x 4.464,49 €]
Ustekinumab ^g 45 mg (Stelara [®])	195,5 mg	4,35 [195,5 mg / (1 à 45 mg)]	21.365,97 € [4,35 x 4.917,10 €]
Ustekinumab ^g 90 mg (Stelara [®])	391,1 mg	4,35 [391,1 mg / (1 à 90 mg)]	21.365,97 € [4,35 x 4.917,10 €]

a: Die Berechnungen wurden mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.

b: Laut Fachinformation ist die empfohlene Dosis nach der initialen Behandlungsphase (16 Wochen) für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitig bestehender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis 320 mg alle acht Wochen. Nach 16 Wochen wird eine regelmäßige Bewertung der Wirksamkeit empfohlen und wenn ein ausreichendes klinisches Ansprechen in den Gelenken nicht aufrechterhalten werden kann, kann eine Umstellung auf 160 mg alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden (1). Beide Dosierungsschemata sind gleich wirtschaftlich.

c: Die empfohlene Dosis für Certolizumab Pegol als subkutane Injektion beträgt 200 mg alle zwei Wochen oder zwei subkutane Injektionen à 200 mg (400 mg) alle vier Wochen (9). Beide Dosierungsschemata sind gleich wirtschaftlich.

d: Die empfohlene Dosis für Etanercept als subkutane Injektion beträgt 25 mg zweimal wöchentlich oder 50 mg wöchentlich (10). Es stehen zwei verschiedene Dosierungsschemata zur Verfügung (25 mg und 50 mg). Beide Dosierungsschemata sind gleich wirtschaftlich.

e: Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (5, 6).

f: Laut Fachinformation werden für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder bei unzureichendem Ansprechen auf TNF- α -Inhibitoren monatlich 300 mg und bei allen anderen Patientinnen und Patienten monatlich 150 mg empfohlen (7). Es wird davon ausgegangen, dass eine Dosierung von 150 mg monatlich bei Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet B in der Versorgung keine Anwendung findet.

g: Bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden (8).

Quellen: (1, 4-13)

Tabelle 3-18: 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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bimekizumab ^b 160 mg oder 320 mg (Bimzelx [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	18.751,65 €	0 €	0 €	18.751,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Adalimumab 40 mg (z. B. Humira [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	12.415,08 €	0 €	0 €	12.415,08 €
Certolizumab Pegol ^c 200 mg oder 400 mg (Cimzia [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	12.415,08 €	0 €	0 €	12.415,08 €
Etanercept ^d 25 mg oder 50 mg (z. B. Enbrel [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	12.415,08 €	0 €	0 €	12.415,08 €
Golimumab 50 mg (Simponi [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	10.415,68 €	0 €	0 €	10.415,68 €
Golimumab ^e 100 mg (Simponi [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	19.233,64 €	0 €	0 €	19.233,64 €
Infliximab 100 mg (z. B. Remicade [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	22.737,74 €	331,82 €	462,77 €	23.532,33 €
Ixekizumab 80 mg (Taltz [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	16.628,79 €	0 €	0 €	16.628,79 €
Secukinumab ^f 150 mg (Cosentyx [®])	Teilanwendungsgebiet A	8.928,98 €	0 €	0 €	8.928,98 €
Secukinumab ^f 300 mg (Cosentyx [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	17.857,96 €	0 €	0 €	17.857,96 €
Ustekinumab ^g 45 mg oder 90 mg (Stelara [®])	Teilanwendungsgebiet A, B	21.365,97 €	0 €	0 €	21.365,97 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a
<p>a: Die Berechnungen wurden mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.</p> <p>b: Laut Fachinformation ist die empfohlene Dosis nach der initialen Behandlungsphase (16 Wochen) für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitig bestehender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis 320 mg alle acht Wochen. Nach 16 Wochen wird eine regelmäßige Bewertung der Wirksamkeit empfohlen und wenn ein ausreichendes klinisches Ansprechen in den Gelenken nicht aufrechterhalten werden kann, kann eine Umstellung auf 160 mg alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden (1). Beide Dosierungsschemata sind gleich wirtschaftlich.</p> <p>c: Die empfohlene Dosis für Certolizumab Pegol als subkutane Injektion beträgt 200 mg alle zwei Wochen oder zwei subkutane Injektionen à 200 mg (400 mg) alle vier Wochen (9). Beide Dosierungsschemata sind gleich wirtschaftlich.</p> <p>d: Die empfohlene Dosis für Etanercept als subkutane Injektion beträgt 25 mg zweimal wöchentlich oder 50 mg wöchentlich (10). Es stehen zwei verschiedene Dosierungsschemata zur Verfügung (25 mg und 50 mg). Beide Dosierungsschemata sind gleich wirtschaftlich.</p> <p>e: Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (5, 6).</p> <p>f: Laut Fachinformation werden für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder bei unzureichendem Ansprechen auf einen TNF-α-Inhibitoren monatlich 300 mg und bei allen anderen Patientinnen und Patienten monatlich 150 mg empfohlen (7). Es wird davon ausgegangen, dass eine Dosierung von 150 mg monatlich bei Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet B in der Versorgung keine Anwendung findet.</p> <p>g: Bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden (8).</p> <p>Quellen: (1, 4-13)</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Das Marktumfeld in der Indikation PsA ist aufgrund kürzlicher und erwarteter Zulassungen sehr dynamisch.

Die geschätzte Anzahl an GKV-Patientinnen und -Patienten in Teilanwendungsgebiet A (Zielpopulation) ist in Abschnitt 3.2.4 mit 20.887 Patientinnen und Patienten angegeben.

Die geschätzte Anzahl an GKV-Patientinnen und -Patienten in Teilanwendungsgebiet B (Zielpopulation) ist in Abschnitt 3.2.4 mit 9.384 Patientinnen und Patienten angegeben.

Es ist davon auszugehen, dass in der Versorgungsrealität die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Bimekizumab behandelt werden, deutlich unter der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation bzw. in den Teilanwendungsgebieten bleiben wird. Seit einigen Jahren stehen diverse Therapieoptionen zur Verfügung, die sich im Versorgungsalltag etabliert haben. Bei PsA handelt es sich um eine komplexe Erkrankung, die aufgrund ihrer Heterogenität unterschiedliche therapeutische Optionen erfordert. Patientinnen und Patienten mit dominanter axialer Symptomatik müssen beispielsweise anders behandelt werden als diejenigen, die primär unter einer Beteiligung der peripheren Gelenke leiden. Die Notwendigkeit unterschiedlicher medikamentöser Strategien je nach Ausprägung einzelner Domänen werden sowohl in der GRAPPA- als auch in der aktuellen EULAR-Leitlinie betont. Als Therapieoptionen im realen Versorgungsalltag spielen dabei insbesondere die Interleukin-Inhibitoren, aber auch die TNF-Inhibitoren, die teilweise bereits als Biosimilar verfügbar sind, eine große Rolle. Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass nicht alle Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation bzw. in den Teilanwendungsgebieten mit Bimekizumab behandelt werden.

Ungeachtet dessen zeigen die Studienergebnisse, dass Bimekizumab den bestehenden hohen Bedarf an einer gut wirksamen, schnell und vor allem langanhaltend wirkenden Medikation mit guter Verträglichkeit abdeckt, insbesondere für Patientinnen und Patienten mit PsA, die auf ein oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zusammenfassend betrachtet ist eine Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile aufgrund der genannten Aspekte jedoch nicht möglich.

Patienten mit Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation liegen folgende Kontraindikationen vor:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive TB, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor, sodass eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation nicht vorgenommen werden kann. Es wird jedoch nur von einer kleinen Anzahl an kontraindizierten Patienten ausgegangen.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen bei Patientinnen und Patienten mit PsA unter einer Therapie mit Bimekizumab im Versorgungsalltag existieren nicht. Dementsprechend werden Therapieabbrüche bei der Einschätzung des Versorgungsanteils nicht berücksichtigt.

Patientenpräferenzen

Gemäß der EULAR- und GRAPPA-Leitlinien sollten patientenindividuelle Präferenzen bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden (23-25). Folgende Therapieziele werden von den Patientinnen und Patienten als besonders wichtig eingeschätzt (26, 27):

- Verbesserung der Schmerzen
- Verbesserung der kutanen Manifestation
- hohe und langanhaltende Wirksamkeit und
- ein gutes Sicherheitsprofil

Weitere wichtige Therapieziele sind Remission, Reduktion der Fatigue und der Arthritis der peripheren Gelenke sowie eine verbesserte Mobilität (27).

Besonders hervorzuheben ist, dass die kutane Manifestation neben der muskuloskelettalen Manifestation einen deutlichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten mit PsA hat (26).

Die Ergebnisse der Phase-III-Studien zeigen bei den meisten Patientinnen und Patienten unter Bimekizumab eine Reduktion der Krankheitsaktivität, eine schnelle Verbesserung der kutanen Manifestation und das Erreichen von Symptombefreiheit bezogen auf die Psoriasis. Für die muskuloskelettalen Manifestationen zeigen die Phase-II- und III-Studien bei den meisten Patientinnen und Patienten unter Bimekizumab eine Verbesserung der Arthritis der peripheren Gelenke, der Enthesitis und Daktylitis, der Schmerzen, Fatigue und des körperlichen Funktionsstatus. Bimekizumab erreicht somit in vielen Domänen der PsA eine sehr gute Wirksamkeit und ist auch über einen langen Zeitraum gut verträglich.

Die aus Sicht der Patienten wichtigsten Therapieziele werden somit durch die Behandlung mit Bimekizumab erreicht.

Differenzierung nach ambulanten und stationärem Versorgungsbereich

Generell erfolgt die Behandlung mit systemischen Therapien sowohl ambulant als auch stationär. Angesichts der üblichen Symptomatik und Versorgungsrealität in Deutschland wird von einer überwiegend ambulanten Behandlung ausgegangen.

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.

Wie in diesem Abschnitt zum Versorgungsanteil dargestellt, ist in der Versorgungsrealität davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Bimekizumab behandelt werden, deutlich unter der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Zielpopulationen bleiben wird. Demnach würde die Übertragung der Jahrestherapiekosten auf die gesamte Zielpopulation bzw. die Teilanwendungsgebiete A und B eine starke Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV darstellen. Wie bereits beschrieben, ist jedoch eine Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Bimekizumab zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

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, Dosierung und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und den Wirkstoffen der zVT in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 5-13).

Die Arzneimittelkosten in den Abschnitten 3.3.3 bis 3.3.5 wurden auf Grundlage der Angaben aus der LAUER-TAXE® zum AVP und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten berechnet (Stand: 15.04.2023 (18)). Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Abschnitt 3.3.4 wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 5-13). Die zusätzlichen Kosten für die GKV wurden auf Basis der entsprechenden Gebührenordnungsposition (GOP) im EBM-Katalog (Stand: 2. Quartal 2023) bzw. auf Basis der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3, Teil 2, Ziffer 8) berechnet (21, 22).

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. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx[®] 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand 06/2023). 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Risankizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat). 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis). 2022.
4. UCB Pharma GmbH. Modul 3C - Berechnung der Jahrestherapiekosten für Bimekizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapien bei Patientinnen und Patienten mit PsA. 2023.
5. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi[®] 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand 02/2023). 2023.
6. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi[®] 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand 02/2023). 2023.
7. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx[®] 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx[®] 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 01/2023). 2023.
8. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA[®] 45 mg Injektionslösung, STELARA[®] 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 11/2022). 2022.
9. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia[®] 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 06/2022). 2022.
10. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel[®] 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand 05/2022). 2022.
11. Janssen Biologics B.V. Fachinformation REMICADE[®] 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 02/2022). 2022.
12. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand 06/2021). 2021.
13. Eli Lilly and Company (Ireland) Limited. Fachinformation Taltz[®] (Stand 01/2023). 2023.
14. Coates LC, McInnes IB, Merola JF, Warren RB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 3-Year Results from a Phase 2b Randomized Controlled Trial and its Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022.

15. Mease PJ, Asahina A, Gladman DD, Tanaka Y, Tillett W, Ink B, et al. Effect of bimekizumab on symptoms and impact of disease in patients with psoriatic arthritis over 3 years: results from BE ACTIVE. *Rheumatology (Oxford)*. 2022.
16. McInnes IB, Asahina A, Coates LC, Landewe R, Merola JF, Ritchlin CT, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet*. 2022.
17. Merola JF, Landewe R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor-alpha inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet*. 2023;401(10370):38-48.
18. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Onlin 4.0 (Stand 15.04.2023): 2023. Aufgerufen am: 06.06.2023. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2. 2020.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V. 2017.
21. Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und Deutscher Apothekerverband (DAV). "Hilfntaxe" (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen): Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen (Änderungsfassung mit Stand 01.03.2022). 2022.
22. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2.Quartal 2023. 2023.
23. Coates LC, Corp N, van der Windt DA, O'Sullivan D, Soriano ER, Kavanaugh A. GRAPPA Treatment Recommendations: 2021 Update. *The Journal of rheumatology*. 2022.
24. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):700-712.
25. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):465-479.
26. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic Arthritis and Burden of Disease: Patient Perspectives from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. *Rheumatol Ther*. 2016;3(1):91-102.
27. Ogdie A, Husni ME, Bush K, Burgese C, Reddy S, Scher J, et al. AB0769 PATIENT IDENTIFIED TREATMENT GOALS IN PSORIATIC ARTHRITIS: DECREASING PAIN AND INCREASING ACTIVITY LEVEL ARE HIGH PRIORITIES. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78:1853-1854.

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: 06/2023) von Bimzelx[®] entnommen (1).

Relevantes Anwendungsgebiet für das vorliegende Modul 3C

Psoriasis-Arthritis

Bimzelx[®] wird allein oder in Kombination mit MTX zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Anforderungen an die Diagnostik

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

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

Bimzelx[®] ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx[®] indiziert ist.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die subkutane Injektionstechnik können sich Patienten Bimzelx[®] mit der Fertigspritze oder dem Fertigpen selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält, und mit ärztlicher Nachsorge nach Bedarf. Die Patienten sind anzuweisen, die gesamte Menge Bimzelx[®] gemäß den Anweisungen für die Anwendung in der Packungsbeilage zu injizieren.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

- Haltbarkeit: 3 Jahre
- Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
- Nicht einfrieren.
- Die Fertigspritze/den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Fertigspritze/der Fertigpen kann bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) für einen einmaligen Zeitraum von maximal 25 Tagen lichtgeschützt aufbewahrt werden. Wurde das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen und unter diesen Bedingungen aufbewahrt, ist es nach 25 Tagen oder nach Ablauf des auf dem Etikett und dem Umkarton aufgedruckten Verfalldatums zu verwerfen, je nachdem was zuerst eintritt. Das Feld auf dem Umkarton steht zur Verfügung, um das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank einzutragen.

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

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Psoriasis-Arthritis

Die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten mit aktiver PsA beträgt 160 mg (verabreicht als 1 subkutane Injektion von 160 mg) alle 4 Wochen.

Für PsA-Patienten mit gleichzeitig bestehender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ist die empfohlene Dosis die gleiche wie für Plaque-Psoriasis [320 mg (verabreicht als 2 subkutane Injektionen zu jeweils 160 mg) in Woche 0, 4, 8, 12, 16 und danach alle 8 Wochen]. Nach 16 Wochen wird eine regelmäßige Bewertung der Wirksamkeit empfohlen und wenn ein ausreichendes klinisches Ansprechen in den Gelenken nicht aufrechterhalten werden kann, kann eine Umstellung auf 160 mg alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten in der zuvor genannten Indikation, bei denen sich nach 16 Behandlungswochen keine Besserung zeigt, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Dieses Arzneimittel wird als subkutane Injektion verabreicht.

Geeignete Injektionsstellen sind Oberschenkel, Abdomen und Oberarm. Es ist auf einen Wechsel der Injektionsstellen zu achten. Injektionen sollten nicht in Psoriasisplaques oder Bereiche erfolgen, in denen die Haut empfindlich, geschädigt, erythematös oder verhärtet ist.

Die Fertigspritze oder der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden.

Einzeldosen von 640 mg intravenös oder 640 mg subkutan, gefolgt von 320 mg subkutan alle zwei Wochen für fünf Dosen, wurden in klinischen Studien ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

Besondere Patientengruppen

Übergewichtige Patienten mit Plaque-Psoriasis

Bei einigen Patienten mit Plaque-Psoriasis (einschließlich PsA mit gleichzeitig bestehender mittelschwerer bis schwerer Psoriasis) und mit einem Körpergewicht ≥ 120 kg, die bis Woche 16 keine vollständige Symptombefreiheit der Haut erreicht haben, könnten 320 mg alle 4 Wochen nach Woche 16 das Ansprechen auf die Behandlung weiter verbessern.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bimekizumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Auf Grundlage der Pharmakokinetik werden Dosisanpassungen nicht als notwendig erachtet.

Kinder und Jugendliche

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

Gegenanzeigen

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

Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Infektionen

Bimekizumab kann das Risiko von Infektionen, wie Infektionen der oberen Atemwege und oraler Candidose, erhöhen.

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Anamnese sollte Bimekizumab mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion darf die Behandlung mit Bimekizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird.

Mit Bimekizumab behandelte Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Bei Entwicklung einer Infektion ist der Patient sorgfältig zu überwachen. Wenn sich daraus eine schwere Infektion entwickelt oder eine Infektion nicht auf die Standardtherapie anspricht, soll die Behandlung abgebrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Untersuchung auf Tuberkulose (TB) vor Behandlungsbeginn

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

Entzündliche Darmerkrankungen

Fälle von neuen oder Verschlechterung bestehender entzündlicher Darmerkrankungen wurden unter Bimekizumab berichtet. Bimekizumab wird bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung entwickelt oder eine vorbestehende entzündliche Darmerkrankung sich verschlechtert, sollte Bimekizumab abgesetzt werden und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Überempfindlichkeit

Unter Behandlung mit IL-17-Inhibitoren wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen beobachtet. Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Bimekizumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Impfungen

Vor Einleitung der Therapie mit Bimekizumab sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfempfehlungen die Durchführung aller altersgemäßen Impfungen erwogen werden.

Patienten, die mit Bimekizumab behandelt werden, dürfen keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Patienten, die mit Bimekizumab behandelt werden, können inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten. Gesunde Personen, die zwei Wochen vor der Impfung mit einem inaktivierten saisonalen Grippeimpfstoff eine Einzeldosis von 320 mg Bimekizumab erhalten hatten, zeigten eine vergleichbare Antikörperantwort wie Personen, die vor der Impfung kein Bimekizumab erhalten hatten.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es gibt keine direkte Evidenz für die Bedeutung von IL-17A oder IL-17F bei der Expression von Cytochrom P450 (CYP450)-Enzymen. Die Bildung einiger CYP450-Enzyme wird durch erhöhte Zytokinspiegel im Zuge chronischer Entzündungen unterdrückt. Daher können entzündungshemmende Behandlungen, etwa mit dem IL-17A- und IL-17F-Inhibitor Bimekizumab, zu einer Normalisierung der CYP450-Spiegel und zu einer damit einhergehenden geringeren Exposition von CYP450-metabolisierten Arzneimitteln führen. Daher kann eine klinisch relevante Wirkung auf CYP450-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite, bei denen die Dosis individuell angepasst wird (z. B. Warfarin), nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die mit dieser Art von Arzneimitteln behandelt werden, sollte bei Beginn einer Bimekizumab-Therapie eine therapeutische Überwachung in Betracht gezogen werden.

Analysen der populationspharmakokinetischen (PK) Daten zeigten, dass die Clearance von Bimekizumab nicht durch die gleichzeitige Verabreichung von konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD), einschließlich MTX, oder durch eine vorherige Exposition gegenüber Biologika beeinflusst wurde.

Lebendimpfstoffe dürfen nicht gleichzeitig mit Bimekizumab verabreicht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 17 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Bimekizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Bimzelx[®] während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bimekizumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Bimzelx[®] verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe des Teilanwendungsgebiet A mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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.

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

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe des Teilanwendungsgebiet A mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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

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

Die Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind“ sind im Annex IID der Produktinformation zu Bimzelx[®] aufgeführt (2).

- **Risk-Management-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe des Teilanwendungsgebiet A mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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 im RMP aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten sind in Tabelle 3-19 dargestellt (3).

Tabelle 3-19: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierbare Risiken		
Schwerwiegende Infektionen	<p>Bimzelx[®] ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx[®] indiziert ist (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung).</p> <p>Die Anwendung ist bei Patienten mit klinisch relevanter aktiver Infektion (z. B. aktive TB) kontraindiziert (Fachinformation Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen).</p> <p>Das Risiko für Infektionen ist in der Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) beschrieben.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Kohorten-Studie, um die Verträglichkeit von Bimekizumab im Vergleich zu anderen Biologika bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis zu beurteilen (PS0038) - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT, BE VITAL)
Chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)	<p>Bimzelx[®] ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx[®] indiziert ist (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung).</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Kohorten-Studie, um die Verträglichkeit von Bimekizumab im Vergleich zu anderen Biologika bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis zu beurteilen (PS0038) - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT, BE VITAL)

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potenzielle Risiken		
Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen	<p>Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx® indiziert ist (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung).</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen)</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Kohorten-Studie, um die Verträglichkeit von Bimekizumab im Vergleich zu anderen Biologika bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis zu beurteilen (PS0038) - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT, BE VITAL)
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)	<p>Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx® indiziert ist (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung).</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Kohorten-Studie, um die Verträglichkeit von Bimekizumab im Vergleich zu anderen Biologika bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis zu beurteilen (PS0038) - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT, BE VITAL)
Malignitäten	<p>Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx® indiziert ist (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung).</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Kohorten-Studie, um die Verträglichkeit von Bimekizumab im Vergleich zu anderen Biologika bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis zu beurteilen (PS0038) - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT, BE VITAL)

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Fehlende Informationen		
Gebrauch während der Schwangerschaft	Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx® indiziert ist (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung). Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.	Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: - Ein Register zur Erfassung der Auswirkungen einer Bimekizumab-Exposition während der Schwangerschaft (PS0036) - Eine Kohorten-Studie um die Auswirkungen einer Bimekizumab-Exposition während der Schwangerschaft zu untersuchen (PS0037)
Langzeitverträglichkeit	Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx® indiziert ist (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung).	Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT, BE VITAL)
Quelle: (3)		

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe des Teilanwendungsgebiet A mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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 in den in Abschnitt 4.1 der Fachinformation genannten Indikationen, bei denen sich nach 16 Behandlungswochen keine Besserung zeigt, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen (1).

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fachinformation und der Packungsbeilage sowie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe des Teilanwendungsgebiet A mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produkt- und der Fachinformation von Bimzelx[®] (Stand: 06/2023) sowie dem RMP entnommen (1-3).

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. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx[®] 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand 06/2023). 2023.
2. UCB Pharma S.A. EPAR-Produktinformation zu Bimzelx[®] (Bimekizumab). 0000.
3. UCB Pharma S.A. EU-Risk Management Plan for Bimzelx[®] (Bimekizumab). 2023.

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 3-20 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 3-20 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 3-20: 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	Vor Beginn der Behandlung und patientenindividuell während der Behandlung: Test auf eine latente oder aktive TB-Infektion, inklusive quantitativer Bestimmung einer in vitro IFN- γ Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mind. ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-Complex (außer BCG) (GOP: 32670), Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP: 34241) und Tuberkulintestung (GOP: 02200)	„Vor Beginn der Behandlung mit Bimekizumab sind die Patienten auf eine TB-Infektion zu untersuchen. Bimekizumab darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die Bimekizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Vorgeschichte, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Beginn der Behandlung mit Bimekizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4)	ja
Quelle: (1)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: 06/2023 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, 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 3-20 bei.

Die in Tabelle 3-20 genannten ärztlichen Leistungen werden in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

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

EBM Stand: 2. Quartal 2023 (2)

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx® 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigtippen (Stand 06/2023). 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2.Quartal 2023. 2023.