

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixekizumab (Taltz®)
Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 A

Juvenile Idiopathische Arthritis

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

Stand: 18.09.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	82
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	85

3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	89
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	89
3.5	Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	90
3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	91
3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	92
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	93

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 3-1: Übersicht über die von der Indikation umfassten JIA-Subtypen mit den jeweils zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	13
Tabelle 3-2: Übersicht über die ILAR-Kriterien.....	21
Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten krankheitsbezogenen Charakteristika	23
Tabelle 3-4: Beurteilung der Krankheitsaktivität einschließlich des Therapieansprechens und von Krankheitsschüben anhand der Core-Set-Parameter des JIA-ACR	26
Tabelle 3-5: Indikationswortlaut der verfügbaren Behandlungsoptionen.....	28
Tabelle 3-6: Ergebnisse der RHCG-Studie – Primärer Wirksamkeitsendpunkt zur Krankheitsaktivität nach JIA-Subtyp	35
Tabelle 3-7: Ergebnisse der RHCG-Studie – Sicherheit.....	37
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter EAA in Deutschland.....	39
Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter JPsA in Deutschland.....	40
Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit neu diagnostizierter EAA in Deutschland.....	41
Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit neu diagnostizierter JPsA in Deutschland.....	41
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-13: Herleitung Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit aktiver EAA.....	43
Tabelle 3-14: Herleitung Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit aktiver JPsA.....	43
Tabelle 3-15: Herleitung Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit aktiver EAA und unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Therapien einschließlich cDMARDs	44
Tabelle 3-16: Herleitung Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit aktiver JPsA und unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Therapien einschließlich cDMARDs	44
Tabelle 3-17: Herleitung Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-18: Prognostizierte Änderung der Größe der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren	46
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	73
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	77
Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	85
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	90
Tabelle 3-29: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	93

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der physiologischen Unterschiede zwischen einem normalen und einem von JIA betroffenen Gelenk	19
Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus der klinischen Praxis in Deutschland	30
Abbildung 3-3: Darstellung des Studiendesigns der RHCG Studie.....	32
Abbildung 3-4: JIA-ACR30/50/70/90/100 Ansprechrate über 16 Wochen im Ixekizumab-Arm - ITT Population	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(hs)CRP	(hochsensitives) C-reaktives Protein
(s)VEGF(-R)	(soluble) Vascular Endothelial Growth Factor (-Receptor) (löslicher vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
ACR	American College of Rheumatology
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANA	Antinukleäre Antikörper
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
bDMARDs	Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCL	C-C Motif Chemokin Ligand
CCP	Cyclic Citrullinated Peptides (zyklisch citrullinierte Peptide)
CD	Cluster of Differentiation
cDMARDs	Conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (konventionelle krankheitsmodifizierende Antirheumatika)
CFP-10	10-kDa Culture Filtrate Protein
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
csDMARDs	Conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika)
CXCL	C-X-C Motif Chemokin Ligand
EAA	Enthesitis-assoziierte Arthritis
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ESAT-6	Early Secreted Antigenic Target 6-kDa
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EU	Europäische Union
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBc	Hepatitis-B-Core
HBs	Hepatitis-B-Surface
HBV-DNS	Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
IFN- γ	Interferon- γ
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
ITT	Intention-to-treat
IU	International Unit
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JAK-STAT	Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
JPsA	Juvenile Psoriasis-Arthritis
JSpADA	Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LEI	Leeds Enthesitis Index
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
LTE	Langzeitverlängerungsphase
MAH	Marketing Authorization Holder (Zulassungsinhaber)
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
Mg	Milligramm
MIF	Makrophagenmigrations-inhibierender Faktor
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin

Abkürzung	Bedeutung
MTX	Methotrexat
NRI	Non-Response Imputation
NRS	Numerical Rating Scale (numerische Bewertungsskala)
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OLE	Offene Verlängerungsphase
OLT	Offene Behandlungsphase
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
pJIA	Polyartikulär verlaufende JIA
PRINTO	Pediatric Rheumatology International Trials Organisation
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RF	Rheumafaktor
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
sJIA	Systemische JIA
SSZ	Sulfasalazin
STAT-4	Signal Transducer and Activator of Transcription 4
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
Th17-Zelle	T-Helfer-17-Zelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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.

Das vorliegende Modul 3A bezieht sich auf die Indikationserweiterung für Ixekizumab für die Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) [1]:

Juvenile Psoriasis-Arthritis (JPsA)

Taltz[®], alleine oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung der aktiven JPsA bei Patienten ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)

Taltz[®], alleine oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung der aktiven EAA bei Patienten ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Tabelle 3-1 zeigt die für die frühe Nutzenbewertung von Ixekizumab in der hier relevanten Zielpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) in zwei Teilanwendungsgebieten, welche vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ausgehend von obiger Zielpopulation gebildet wurden [2].

Tabelle 3-1: Übersicht über die von der Indikation umfassten JIA-Subtypen mit den jeweils zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien

Vom G-BA festgelegte Teilanwendungsgebiete für die Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
Zugelassene Indikation: <i>JPsA</i> Taltz [®] , alleine oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung der aktiven JPsa bei Patienten ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. <i>EAA</i> Taltz [®] , alleine oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung der aktiven EAA bei Patienten ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.	
EAA	Adalimumab oder Etanercept (≥ 12 Jahre) oder Secukinumab oder Baricitinib ^a
JPsa	Etanercept (≥ 12 Jahre) oder Secukinumab oder Tofacitinib oder Baricitinib ^a
Abkürzungen: EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; JPsa: juvenile Psoriasis-Arthritis. a: Baricitinib wird durch Lilly der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinzugefügt.	

Insgesamt wird den Festlegungen des G-BA bezüglich der zVT für die einzelnen Teilanwendungsgebiete gefolgt, Baricitinib wird durch Lilly der zVT hinzugefügt.

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).

Lilly beantragte mit dem Schreiben vom 22. April 2024 eine Beratung beim G-BA gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), unter anderem (u. a.) mit der Frage nach der zVT (siehe Beratungsanforderungen 2024-B-106 [EAA] und 2024-B-107 [JPsa]). Das von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch fand am 18. Juli 2024 statt [2]. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs bezüglich der zVT ist in Tabelle 3-1 dargestellt. Insgesamt wird den Festlegungen des G-BA bezüglich der zVT für die einzelnen Teilanwendungsgebiete gefolgt, Baricitinib wird durch Lilly der zVT hinzugefügt.

Nachfolgend werden die jeweiligen zVT-Herleitungen für die einzelnen Teilanwendungsgebiete näher beschrieben. Es wird unabhängig vom Teilanwendungsgebiet vorausgesetzt, dass die Patienten für eine konventionelle Therapie allein nicht (mehr) in Frage kommen. Für beide bewertungsrelevanten JIA-Subtypen sieht der G-BA biologische

krankheitsmodifizierende anti-rheumatische Wirkstoffe (bDMARDs; biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) und für die JPsA zusätzlich den Janus Kinase-(JAK)Inhibitor Tofacitinib als zVT an [2].

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Für die Ableitung der zVT zieht der G-BA den Zulassungsstatus der einzelnen Wirkstoffe, die deutsche S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“ aus dem Jahr 2019, die „Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis“ des American College of Rheumatology (ACR)/Arthritis Foundation, sowie die Nutzenbewertung für Secukinumab und Baricitinib heran [3-8].

In der hier relevanten Therapiesituation sind folgende Wirkstoffe zugelassen: Adalimumab (≥ 6 Jahre), Etanercept (≥ 12 Jahre) und Secukinumab (≥ 6 Jahre), und der JAK-Inhibitor Baricitinib (≥ 2 Jahre).

Ferner wurden gemäß G-BA für die Behandlung der EAA zwei relevante Leitlinien identifiziert, die deutsche S2k-Leitlinie und die US-amerikanische Leitlinie „Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis“ des American College of Rheumatology/Arthritis Foundation.

Die S2k-Leitlinie zur JIA berücksichtigt die EAA nur in Teilen und referenziert hauptsächlich Evidenz zur polyartikulär verlaufende JIA (pJIA). Zunächst empfiehlt die S2k-Leitlinie für die Therapie der EAA den Einsatz von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und gegebenenfalls kurzzeitig Glukokortikoiden. Anschließend wird eine Behandlung mit konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARDs; conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) empfohlen. Bei unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber konventionellen Therapien (NSAR, Glukokortikoiden, sowie csDMARDs), wie im Anwendungsgebiet von Ixekizumab vorgesehen, empfiehlt die S2k-Leitlinie den Einsatz von Tumornekrosefaktor- α -(TNF- α)Inhibitoren [4]. Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet sind die beiden für Patienten ab einem Alter von 6 Jahren bzw. 12 Jahren aus dieser Klasse zugelassenen Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept relevant. Inwiefern hier ergänzend noch Methotrexat (MTX) als Kombinationspartner für Adalimumab und Etanercept nach Versagen auf csDMARDs infrage käme, ist derzeit aufgrund der vorliegenden Evidenz nicht beurteilbar.

In der zweiten herangezogenen Leitlinie „Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis“ des American College of Rheumatology/Arthritis Foundation, wird neben den NSAR und TNF- α -Inhibitoren eine Therapie mit Glukokortikoiden bei hoher Krankheitsaktivität empfohlen [3]. Allerdings ist die Evidenzgrundlage für die vorhandenen Leitlinienempfehlungen jeweils als limitiert anzusehen, da in den Anwendungsgebieten größere, randomisierte Studien fehlen [3; 4].

Für Kinder und Jugendliche mit EAA, die auf csDMARDs oder bDMARDs unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen, kommen neben TNF- α -Inhibitoren auch der Interleukin-17-(IL-17)Inhibitor Secukinumab sowie der JAK-Inhibitor Baricitinib als

zugelassene Therapieoptionen infrage. Beide Wirkstoffe haben noch keine Erwähnung in den Leitlinien gefunden, allerdings hat sich Secukinumab für die Behandlung von Patienten mit EAA bereits in der deutschen Versorgung etabliert. Baricitinib schließt der G-BA zu dem Zeitpunkt der Beratung mit seiner Zulassung für die hier vorliegende Patientengruppe im Juli 2024 noch nicht mit ein. Mittlerweile ist Baricitinib fast 2 Jahre für diese Patientengruppe verfügbar, hat seinen Stellenwert in der Versorgung ebenfalls etabliert und sollte aus Sicht von Lilly der zVT hinzugefügt werden.

Zusammenfassend werden für Patienten ab 6 Jahren mit EAA, die unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD- oder bDMARD-Therapie angesprochen haben, die Wirkstoffe Adalimumab (≥ 6 Jahre) oder Etanercept (≥ 12 Jahre) oder Secukinumab (≥ 6 Jahre) als geeignete Komparatoren vom G-BA angesehen werden. Mit oben beschriebener Begründung ergänzt Lilly daneben auch Baricitinib als zVT.

Juvenile Psoriasis-Arthritis

Für die Ableitung der zVT zieht der G-BA den Zulassungsstatus der einzelnen Wirkstoffe, die zwei deutschen S2k-Leitlinien „Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen“ und „Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis“ der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, sowie die Nutzenbewertung für Secukinumab, Tofacitinib und Baricitinib heran [4-10].

In der hier relevanten Therapiesituation (also Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit JPsA nach Versagen auf oder Unverträglichkeit gegenüber konventionellen Therapien oder bDMARDs) sind folgende Therapien zugelassen: Etanercept (≥ 12 Jahre), Secukinumab (≥ 6 Jahre), sowie die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib (beide ≥ 2 Jahre).

Die zwei Leitlinien berücksichtigen die JPsA nur teilweise und referenzieren hauptsächlich Evidenz aus der Plaque-Psoriasis und der pJIA. Zusammenfassend empfehlen die Leitlinien zur Therapie der JPsA nach Versagen von NSAR und gegebenenfalls kurzzeitig Glukokortikoiden den Einsatz von MTX. Bei unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber csDMARDs wie im Anwendungsgebiet von Ixekizumab vorgesehen, sprechen sich die Leitlinien für den Einsatz von bDMARDs, insbesondere TNF- α -Inhibitoren aus. Derzeit kann nicht beurteilt werden, welchen Stellenwert MTX als Kombinationspartner für einen TNF- α -Inhibitor (hier Etanercept) nach Versagen auf csDMARDs hat. Secukinumab, Tofacitinib und Baricitinib sind neue Therapieoptionen im Anwendungsgebiet und haben noch keine Erwähnung in den Leitlinien gefunden. Allerdings sieht der G-BA in der Beratung im Juli 2024 Secukinumab und Tofacitinib für die Behandlung von Patienten mit JPsA ab 6 Jahren bzw. 2 Jahren bereits in der Versorgung als etabliert. Mittlerweile ist Baricitinib fast 2 Jahre für diese Patientengruppe verfügbar, hat seinen Stellenwert in der Versorgung ebenfalls etabliert und sollte aus Sicht von Lilly der zVT hinzugefügt werden.

In der Gesamtschau legt der G-BA für Patienten ab 6 Jahren mit JPsA, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Wirkstoffe

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

Etanercept (≥ 12 Jahre) oder Secukinumab (≥ 6 Jahre) oder Tofacitinib als zVT fest. Mit oben beschriebener Begründung ergänzt Lilly daneben auch Baricitinib als zVT.

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Insgesamt wird den Festlegungen des G-BA bezüglich der zVT für die einzelnen Teilanwendungsgebiete gefolgt, Baricitinib wird durch Lilly der zVT hinzugefügt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Informationen wurden der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs entnommen [2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lilly Deutschland GmbH 2025. Fachinfo - Ixekizumab - Taltz® 80 mg Injektionslösung im Fertigpen / Taltz® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand: August 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-106/ 2024-B-107.
3. Ringold, S., Angeles-Han, S. T., Beukelman, T., Lovell, D., Cuello, C. A., Becker, M. L., Colbert, R. A., Feldman, B. M., Ferguson, P. J., Gewanter, H., Guzman, J., Horonjeff, J., Nigrovic, P. A., Ombrello, M. J., Passo, M. H., Stoll, M. L., Rabinovich, C. E., Schneider, R., Halyabar, O., Hays, K., Shah, A. A., Sullivan, N., Szymanski, A. M., Turgunbaev, M., Turner, A. & Reston, J. 2019. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis care & research*, 71, 717–34.

4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2019. S2k-Leitlinie Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis - Version: 4.1 - Stand: 30.11.2019 - Gültig bis: 29.11.2024 (in Überarbeitung).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Baricitinib (juvenile Psoriasis-Arthritis) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Baricitinib (Enthesitis-assoziierte Arthritis) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022. Secukinumab (Enthesitis-assoziierte Arthritis, ab 6 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022. Secukinumab (juvenile Psoriasis-Arthritis, ab 6 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022. Tofacitinib (polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und juvenile Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2022. S2k-Leitlinie Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen - Version: 2.1 - Stand: 01.01.2022 - Gültig bis: 31.12.2026.

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.

Einleitung

Bei der JIA handelt es sich um eine pädiatrische Arthritis mit heterogener Manifestation und unbekannter Ätiologie. Sie tritt definitionsgemäß vor dem Alter von 16 Jahren auf mit einer Erkrankungsdauer von mindestens sechs Wochen. Mit einer Prävalenz von 0,1 bis 0,2 % ist die JIA die häufigste rheumatologische Erkrankung des Kindesalters [1; 2]. In Deutschland erhalten etwa sieben von 100.000 Kindern jedes Jahr eine entsprechende Diagnose [3].

Von der JIA sind nicht nur die Gelenke betroffen, sondern ebenfalls extramuskuloskelettale Strukturen einschließlich der Augen, der Haut und der inneren Organe. In der Folge können Entwicklungsstörungen, Funktionseinschränkungen bzw. Behinderungen auftreten, und schließlich kann die Lebenserwartung verkürzt sein. Die JIA schlägt sich auch in der Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten und ihrem psychosozialen Wohlbefinden nieder.

Basierend auf der Anzahl der betroffenen Gelenke, dem Vorliegen systemischer Symptome sowie der Nachweisbarkeit des Rheumafaktors (RF) kann die JIA gemäß den Kriterien der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) in verschiedene Subtypen unterteilt werden: oligoartikuläre (persistierend oder erweitert) JIA, pJIA (weiter charakterisierbar basierend auf der An- bzw. Abwesenheit von Rheumafaktor in RF+ oder RF-), systemische JIA (sJIA), JPsA, EAA sowie undifferenzierte Arthritis [2]. Diese Klassifizierung wird auch von der entsprechenden deutschen S2k-Leitlinie verwendet [1]. Nachfolgend wird im vorliegenden Modul 3A speziell auf die EAA und JPsA weiter eingegangen, da nur diese vom Anwendungsgebiet von Ixekizumab umfasst werden.

Ätiologie und Pathophysiologie

Die Pathogenese der JIA ist multifaktoriell und unterscheidet sich aufgrund der Heterogenität der Erkrankung zwischen den verschiedenen JIA-Subtypen [2; 3]. Neben einer genetischen Suszeptibilität spielen verschiedene Umweltfaktoren bei der Krankheitsentstehung eine Rolle. Eine große Bedeutung für die Pathogenese kommt immunologischen Entzündungsprozessen zu, welche u. a. von Interleukinen (IL) wie IL-17A vermittelt werden [4; 5].

Das Hauptmerkmal der JIA ist die Gelenkentzündung einschließlich der Zerstörung des umliegenden Gewebes [6]. Innerhalb des Synovialgelenks verdickt sich die Synovialmembran als Antwort auf die unkontrollierte Proliferation von Synoviozyten und immunkompetenten Zellen (einschließlich z. B. T- und B-Zellen), welche die Synovialmembran infiltrieren [6] (Abbildung 3-1).

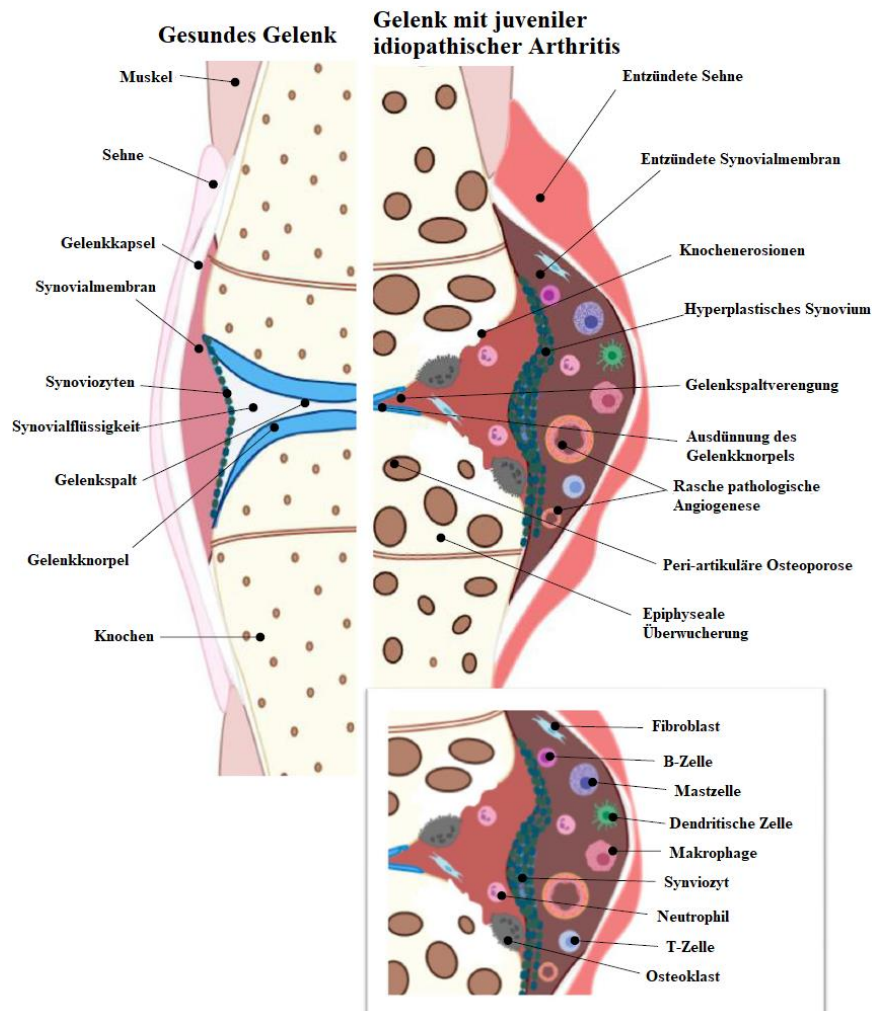


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der physiologischen Unterschiede zwischen einem normalen und einem von JIA betroffenen Gelenk
 Quelle [2].

Die Hyperplasie und Hypertrophie des Synoviums bedingen eine intraartikuläre Hypoxie, welche zu einer erhöhten Ausschüttung proangiogener Mediatoren und einer pathologischen Angiogenese führt [7]. Es konnte eine Korrelation der synovialen Angiogenese mit erhöhten Konzentrationen an löslichem vaskulärem endotheliale Wachstumsfaktor (sVEGF; soluble Vascular Endothelial Growth Factor), dessen Rezeptoren sVEGF-R1 bzw. -R2 und Osteopontin – ein chemotaktischer Faktor - gezeigt werden [7]. Auch die Konzentration an Angiopoietin-1, einem weiteren proangiogenen, endothelialen Mitogen, welches eine Rolle bei der Stabilisierung neu gebildeter Gefäße spielt, ist bei einer JIA erhöht. Die Bildung neuer

Blutgefäße innerhalb des Synoviums erhöht die Blutzufuhr und die Einwanderung proinflammatorischer Zellen in das Gelenk. Hierdurch entsteht die als „Pannus“ bekannte pathologische Veränderung des Synoviums [2].

Granulozyten, Makrophagen, Plasmazellen und Lymphozyten akkumulieren in der Subintima des Gelenks und produzieren proinflammatorische Mediatoren, welche die extrazelluläre Matrix des Gelenkknorpels zersetzen und zu einem Verlust der Funktionalität und der biomechanischen Stärke des Gelenks führen [8; 9]. Durch die proinflammatorische zytokinvermittelte Aktivierung von Osteoklasten kommt es zu einer Knochenerosion [2]. Schädigungen des Gelenkknorpels und des Knochens in fortgeschrittenen Stadien der JIA führen zu Ankylose und dem Verlust der Beweglichkeit der betroffenen Gelenke. Da dies im Fall der JIA junge Patienten betrifft, die sich noch in der körperlichen Entwicklung befinden, kann es zu einer Störung des Skelettwachstums kommen [10].

Rolle von IL-17A im Entzündungsprozess

Im Entzündungsprozess der JIA spielt die Dysregulation von IL-17 eine zentrale Rolle. So zeigen Patienten mit JIA eine pathogene Ansammlung von IL-17A-positiven T-Zellen in der Gelenkflüssigkeit, die sich in Tiermodellen sogar bis in die umliegenden Lymphknoten ausbreitet [11-13]. IL-17A fördert Entzündungsprozesse, u. a. in der Synovialmembran der Gelenkkapseln (Synovitis), im Bindegewebe zwischen Sehnen und Knochen (Enthesitis) und in der Haut (psoriatische Läsionen). Weitere Informationen zur Rolle von IL-17A im Entzündungsprozess sind in Modul 2 zu finden.

Genetische Faktoren, Umwelt- sowie weitere Risikofaktoren

In verschiedenen Studien konnte eine Assoziation zwischen genetischen Faktoren und der Entstehung der JIA demonstriert werden, wobei die Art der Assoziation teilweise vom JIA-Subtyp abhängt [14]. Eine Assoziation mit JIA konnte für Gene nachgewiesen werden, welche z. B. für die Zytokine TNF- α , IL-2, IL-6, IL-10 oder Signal Transducer and Activator of Transcription 4 (STAT-4) kodieren [8; 14; 15]. Das vorwiegend mit der EAA assoziierte Gen ist *Human Leukozyten Antigen-B27 (HLA-B27)*; andere für die EAA prädisponierende Gene sind *DRB1*01*, *DQA1*01* und *DQB1*05* [16]. Bei der spät einsetzenden Form der JPsA ist *HLA-B27* ebenfalls von Relevanz [17].

Umweltfaktoren kommen außerdem als Risikofaktoren für die Entstehung der JIA in Betracht, wie z. B. Infektionen, Impfungen, Antibiotika, Vitamin D-Mangel, Stress und Traumata [18]. Der Verlust der Diversität des Darmmikrobioms und der gestörte Tryptophan-Metabolismus in Folge von gastrointestinalen Infektionen erhöht das Risiko für eine EAA [16]. Rauchen während der Schwangerschaft kann ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer JIA steigern, während sich diese im Gegensatz dazu zum Beispiel (z. B.) durch Stillen und im Haushalt lebende Geschwisterkinder möglicherweise verringert [19; 20].

Klinische Manifestation, Symptomatik & Krankheitsverlauf

Wie eingangs erwähnt, kann die JIA gemäß der ILAR-Kriterien in verschiedene Subtypen unterteilt werden. Hier bewertungsrelevant sind die EAA und die JPsA [2]. Diese Klassifizierung wird auch von der entsprechenden deutschen S2k-Leitlinie verwendet [1]. Die ILAR-Kriterien für diese JIA-Subtypen sind in der nachfolgenden Tabelle 3-2 dargestellt:

Tabelle 3-2: Übersicht über die ILAR-Kriterien

Subtyp	Definition ^a	Ausschlusskriterien zur Abgrenzung von anderen JIA-Subtypen ^b
EAA	Arthritis und Enthesitis ODER Enthesitis und mindestens zwei der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen oder Anamnese einer Empfindlichkeit der Iliosakralgelenke und/oder entzündlicher lumbosakraler Schmerz • Vorliegen von HLA-B27 Antigen • Beginn der Arthritis bei männlichen Patienten in einem Alter von ≥ 6 Jahren • Akute (symptomatische) anteriore Uveitis • Vorgeschichte einer ankylosierenden Spondylitis, EAA, Sakroiliitis mit entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akuten anterioren Uveitis bei einem Verwandten 1. Grades 	1, 4, 5
JPsA	Arthritis und Psoriasis ODER Arthritis und mindestens zwei der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Daktylitis • Tüpfelnägel oder Onycholyse • Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades 	2, 3, 4, 5

Abkürzungen: EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; HLA: humanes Leukozyten Antigen; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; sJIA: systemische juvenile idiopathische Arthritis.

a: Allgemeine Definition über alle JIA-Subtypen hinweg: Vorliegen einer Arthritis unbekannter Ätiologie, die vor dem Alter von 16 Jahren auftritt und eine Erkrankungsdauer von mindestens sechs Wochen aufweist.

b: Folgende Ausschlusskriterien werden zur Differenzialdiagnose verwendet:

1. Psoriasis oder Psoriasis in der Vorgeschichte des Patienten oder eines Verwandten 1. Grades.
2. Arthritis bei einem *HLA-B27* positiven männlichen Patienten mit Krankheitsbeginn nach dem 6. Lebensjahr.
3. Ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis mit entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis ODER Vorgeschichte einer dieser Erkrankungen bei einem Verwandten 1. Grades.
4. Vorliegen von IgM RF bei mindestens zwei Messungen im Abstand von mindestens drei Monaten.
5. Vorliegen einer sJIA.

Quelle: modifiziert nach [21].

Allgemeine Angaben zur klinischen Manifestation und zum Verlauf

Die JIA ist eine chronische Erkrankung, die mit einer signifikanten Morbidität einhergeht [1]. Dabei sind von der JIA nicht nur die Gelenke betroffen, sondern auch extramuskuloskelettale Strukturen einschließlich der Augen, der Haut und der inneren Organe, was zu Funktionseinschränkungen bzw. Behinderungen und sogar zum Tod führen kann. Bei der JIA-bedingten Uveitis handelt es sich um die häufigste extramuskuloskelettale Manifestation der JIA und etwa die Hälfte der Patienten leidet auch als Erwachsene an einer akuten Uveitis [22]. Hierbei ist insbesondere das Vorliegen von antinukleären Antikörpern (ANA) mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer chronischen nicht-granulomatösen Uveitis assoziiert [2]. Außerdem weisen die Patienten selbst im Fall einer Krankheitsremission ein hohes Risiko für Osteoporose und in der Folge für Frakturen auf [2].

Die Langzeitfolgen der JIA auf die Patienten hängt vom JIA-Subtyp und der Krankheitsaktivität ab, welche für viele Jahre auch bis ins Erwachsenenalter hinein erhöht sein kann. Etwa die Hälfte der Patienten weist im frühen Erwachsenenalter eine aktive Erkrankung auf, und ca. 30 % der Patienten leidet an einer Form der Behinderung [23]. Es wurde zwar über eine Remissionsrate von 59 % nach 30 Jahren berichtet, es konnte jedoch eine geringere Lebensqualität bei den erwachsenen, vormaligen Patienten mit JIA festgestellt werden.

Neben den körperlichen Manifestationen der Erkrankung weisen die betroffenen Kinder und Jugendlichen auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung psychischer Beeinträchtigungen auf [1]. Diese können sowohl den Behandlungserfolg als auch den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen, da z. B. depressive Symptome mit gesteigertem Schmerzempfinden und eingeschränkter Funktionsfähigkeit in Verbindung stehen [24; 25].

In Tabelle 3-3 werden die wichtigsten krankheitsbezogenen Charakteristika für die bewertungsrelevanten JIA-Subtypen zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten krankheitsbezogenen Charakteristika

Subtyp	EAA	JPsa
Charakteristika der Arthritis	Gelenke und Enthesen der unteren Extremitäten häufiger betroffen Axiale Beteiligung: Iliosakralgelenke, Hüften oder Schultern	Kleine und große Gelenke
	Keine spezifischen Vorgaben	Asymmetrische Arthritis
Extramuskuloskelettale Manifestation	Akute anteriore Uveitis Darmentzündung	Psoriasis Onycholyse Tüpfelnägel 10 – 15 % Uveitis
HLA genetische Prädisposition	<i>B27</i> <i>DRB1*01</i> <i>DQA1*01</i> <i>DQB1*05</i>	<i>DRB1*01</i> <i>DRB1*11</i> <i>DRB1*12</i> <i>HLA-C*06</i> (Biomarker für Hautbeteiligung) <i>B27</i> (für Sakroiliitis; meist im höheren Alter)
Biomarker	45 – 85 % <i>HLA-B27</i> +	50 % ANA+
Krankheitsäquivalent bei Erwachsenen	Spondyloarthropatien	Psoriasis-Arthritis
Abkürzungen: ANA: Antinukleäre Antikörper; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; HLA: Humane Leukozyten-Antigene; JPsa: juvenile Psoriasis-Arthritis.		

Manifestation der einzelnen JIA-Subtypen

Die EAA betrifft die Gelenke der unteren Gliedmaßen und ist mit einer Enthesitis assoziiert [2]. Aufgrund der Beteiligung der Gelenke der unteren Gliedmaßen, der Iliosakralgelenke sowie der Assoziation mit Enthesitis, Uveitis und dem Vorhandensein des Biomarkers *HLA-B27* wird die EAA der Gruppe der Spondyloarthropathien zugeordnet [26].

Bei der JPsa handelt es sich um eine heterogene Erkrankung: Betroffene Kinder unter 6 Jahren sind häufiger weiblich, haben einen ANA+ Status und weisen eine Prädisposition für chronische Uveitis auf. Bei ihnen zeigt sich die Arthritis vorwiegend in den Handgelenken und den kleinen Gelenken von Händen und Füßen. Ältere Kinder dagegen zeigen eine *HLA-B27*-Positivität, neigen zu Enthesitis und weisen eine axiale Krankheitsausprägung auf; Jungen sind hier häufiger betroffen [17]. Die JPsa entwickelt sich im weiteren Verlauf häufig zu einer oligoartikulären oder RF pJIA und betrifft öfter die kleinen Gelenke; sie wird begleitet von Daktylitis, psoriatischem Ausschlag und/oder Tüpfelnägeln [21; 26].

Diagnose der juvenilen idiopathischen Arthritis

Die JIA wird klinisch diagnostiziert; sich ähnlich präsentierende Erkrankungen müssen mittels Differenzialdiagnose ausgeschlossen werden.

Die Bestimmung des JIA-Subtyps wird basierend auf den klinischen Symptomen, der Familienanamnese, den Laborergebnissen sowie instrumentellen Untersuchungen (z. B. Ultraschall und Magnetresonanztomographie [MRT]) unter Berücksichtigung der ILAR-Kriterien vorgenommen [1; 2]. Hierbei haben die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung den höchsten Stellenwert; sie umfassen die Anzeichen von Arthritis (Schmerzen, Empfindlichkeit, Steifigkeit und Schwellung der Synovialgelenke) und extramuskuloskelettale Befunde (wie z. B. Hautausschlag, Lymphadenopathie, Daktylitis, Nagelveränderungen). Laboruntersuchungen in Bezug auf *HLA-B27*, RF oder anti-zyklisch citrullinierte Peptid-(CCP; Cyclic Citrullinated Peptides)Antikörper helfen bei der Identifikation des JIA-Subtyps und der Bestimmung des Risikos für Knochenerosionen und Gelenkschäden [2]. Dabei ist *HLA-B27* prädiktiv für EAA, während ANA ein Biomarker für die Diagnose der früh-einsetzenden JPsA Form der JIA ist [27]. Studien haben außerdem gezeigt, dass das Vorliegen hoher Konzentrationen an bestimmten proinflammatorischen Kalzium-bindenden S100-Proteinen (z. B. S100A12) bei Patienten mit EAA und JPsA mit einer höheren Krankheitsaktivität und einem besseren Ansprechen auf MTX und anti-TNF-Therapie assoziiert ist [28]. Dementsprechend kann auch die Messung der S100-Proteine die Diagnose und Überwachung der Krankheitsaktivität unterstützen [29]. Im Fall der EAA dienen kürzlich aufgetretene gastrointestinale oder Harnwegsinfektionen, Darmentzündungen, Sakroiliitis mit inflammatorischen Veränderungen der Wirbelsäule sowie eine mittels MRT festgestellte Enthesitis der Diagnose [16]. Eine subklinische Darmentzündung konnte ebenfalls bei Patienten mit Late-Onset JPsA beobachtet werden [17]. Aufgrund der verschiedenen Faktoren, welche bei der Diagnostik berücksichtigt werden müssen, spricht man bei der JIA auch von einer sogenannten „Mosaikdiagnose“, da erst die Summe der Beobachtungen bzw. Messungen zur gesicherten Diagnose führt.

Beeinflussung der Lebensqualität durch die juvenile idiopathische Arthritis

Aufgrund ihrer muskuloskelettalen und extramuskuloskelettalen Manifestationen ist die JIA mit einem negativen Einfluss auf die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Einschränkungen der Lebensqualität bei den betroffenen Patienten verbunden [1]. Als Kernsymptome mit dem größten Einfluss sind hier die erkrankungsbedingten Schmerzen sowie die Einschränkung der Funktionalität der Gelenke zu nennen. Hieraus resultiert neben den direkten Einflüssen auf das tägliche Leben wie z. B. eine eingeschränkte Mobilität auch die Nicht-Teilnahme an schulischen und außerschulischen Aktivitäten, so dass die betroffenen Kinder und Jugendlichen auch im psychosozialen Bereich bzw. in ihrer Entwicklung eingeschränkt sind. Die Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) hat im Rahmen einer multinationalen Studie zeigen können, dass Patienten mit JIA im Vergleich zu gesunden Altersgenossen insbesondere bezüglich der körperlichen Funktionalität, körperlichem Schmerz/Unbehagen, der Wahrnehmung ihrer Gesundheit sowie dem Gesamtgesundheitszustand deutlich schlechtere Werte aufweisen. Insgesamt war das körperliche Wohlbefinden stärker eingeschränkt als das psychosoziale Wohlbefinden [30].

Die Beeinflussung der Lebensqualität durch die JIA ist nicht auf die Erkrankungsphase im Kindes- und Jugendalter begrenzt. Beim Übergang ins Erwachsenenalter zu Formen der

rheumatoiden Arthritis bei Nicht-Erreichen einer dauerhaften Krankheitsremission wird auch in späteren Lebensdekaden von einer geringeren Lebensqualität berichtet [31]. Dies ist zum einen auf Folgeschäden der JIA im Kindes- und Jugendalter zurückzuführen, zum anderen aber auch auf die weitere Persistenz eines inflammatorischen rheumatoiden Erkrankungsgeschehens. In einer Befragung vormaliger Patienten mit JIA konnte vor allem in Bezug auf Schmerzen und Angst/Depressionen ein deutlicher Unterschied zur allgemeinen deutschen Bevölkerung gezeigt werden. Etwa die Hälfte der befragten erwachsenen Patienten benötigte nach wie vor eine medikamentöse Behandlung und ein Drittel wies eine Behinderung auf, die für einen Schwerbehindertenausweis qualifizierte [32]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer effektiven und nachhaltigen Therapie der JIA im Kindes- und Jugendalter, um entsprechende Folgeschäden und eine Persistenz der Erkrankung im Erwachsenenalter so gut wie möglich zu vermeiden.

Charakterisierung der Zielpopulation gemäß Label

Juvenile Psoriasis-Arthritis(JPsA)

Taltz[®], alleine oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung der aktiven JPsA bei Patienten ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)

Taltz[®], alleine oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung der aktiven EAA bei Patienten ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

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.

Derzeitige Therapie

Eine kausale Therapie der JIA ist bislang nicht möglich. Das primäre Therapieziel besteht im Erreichen einer raschen und effektiven Kontrolle des Entzündungsgeschehens und einer Krankheitsremission. Es sollen krankheits- und/oder therapiebedingte Folgeschäden sowie eine Beeinträchtigung der somatischen und psychosozialen Entwicklung vermieden werden. Den

betroffenen Patienten soll eine weitgehend normale Teilnahme an Alltagsaktivitäten ermöglicht werden.

Die Therapie erfolgt in einem sogenannten „Treat-to-Target“ Ansatz, d.h. im Idealfall bis zum Erreichen einer Krankheitsremission, mindestens aber zur Verhinderung einer weiteren Krankheitsprogression [1].

Die Bewertung des Therapieansprechens und in der Folge auch die Entscheidung für eine Veränderung bzw. Eskalation der Therapie aufgrund eines ausbleibenden oder nicht hinreichenden Therapieansprechens erfolgt mit Hilfe standardisierter und spezifisch für die JIA entwickelter Instrumente. Zur Messung der Krankheitsaktivität stehen hierfür z. B. der Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) und der Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index (JSpADA) zur Verfügung [1; 33]. Beide Instrumente reflektieren Bestandteile der durch das American College of Rheumatology festgelegten Schlüsselkriterien für die Bewertung der Krankheitsaktivität („Core-Set-Parameter“) bei Patienten mit JIA, die weltweit Anwendung finden [1; 21]. Diese Core-Set-Parameter des JIA-ACR sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Beurteilung der Krankheitsaktivität einschließlich des Therapieansprechens und von Krankheitsschüben anhand der Core-Set-Parameter des JIA-ACR

Parameter	Erläuterung
JIA-Core-Set-Parameter	<ul style="list-style-type: none"> • Globale Bewertung der Krankheitsaktivität durch den Arzt ^a • Globale Bewertung des allgemeinen Wohlbefindens durch den Patienten selbst oder seine Betreuer ^a • Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis • Anzahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkungen • Funktionsfähigkeit im Alltag ^b • Für die Akutphase relevante Laborparameter ^c
Therapieansprechen	<p>Verbesserung um mindestens 30 % in mindestens drei der sechs JIA-Core-Set-Parameter und Verschlechterung um > 30 % in maximal einem Parameter (sog. JIA-ACR30-Ansprechen)</p> <p>Verbesserungen um mindestens 50/70/90/100 % in drei der sechs JIA-Core-Set-Parameter entsprechen einem JIA-ACR-50/70/90/100-Ansprechen</p>
Krankheitsschub	Verschlechterung um mindestens 30 % in mindestens drei der sechs JIA-Core-Set-Parameter und Verbesserung um > 30 % in maximal einem Parameter
<p>Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; CRP: C-reaktives Protein; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; NRS: Numerical Rating Scale (numerische Bewertungsskala); VAS: visuelle Analogskala.</p> <p>a: Bewertet z. B. mittels NRS oder VAS.</p> <p>b: Bewertet z. B. mittels CHAQ.</p> <p>c: Möglich sind z. B. Messungen von BSG oder CRP.</p> <p>Quelle: modifiziert nach [1].</p>	

Aktuelle therapeutische Optionen gemäß Leitlinie

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf die deutsche S2k-Leitlinie, falls nicht abweichend spezifiziert [1].

Für die initiale medikamentöse Behandlung der JIA stehen NSAR und Glukokortikoide zur Verfügung. Bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR oder bei hohem oder wiederholtem Steroidbedarf wird das csDMARD Methotrexat (MTX) empfohlen; Sulfasalazin (SSZ) kann außerdem bei der peripheren Arthritis der EAA eingesetzt werden. Die Anwendung von bDMARDs und JAK-Inhibitoren ist dann indiziert, wenn keine Remission mit konventionellen Therapien erreicht wird oder die Kortikosteroide nicht dauerhaft auf eine akzeptable Dosis reduziert werden können.

Nachfolgend wird besonders auf die systemischen Therapieoptionen für eine langfristige Anwendung bei bereits mit csDMARDs vorbehandelten Patienten entsprechend der Ixekizumab Zielpopulation eingegangen. Eine Übersicht über den Zulassungsstatus der einzelnen relevanten Wirkstoffe bezüglich der JIA-Subtypen findet sich in Tabelle 3-5.

Die Anwendung der bDMARDs und JAK-Inhibitoren ist dann indiziert, wenn keine Remission mit konventionellen Therapien erreicht wird oder die Kortikosteroide nicht dauerhaft auf eine akzeptable Dosis reduziert werden können [1; 34; 35]. Pharmakologische Angriffspunkte der bei der JIA eingesetzten bDMARDs sind Zytokine, deren Rezeptoren (z. B. TNF α , IL-6, IL-17), Lymphozyten-ko-stimulatorische Moleküle (z. B. CD80/CD86) und intrazelluläre Januskinasen. Nachfolgend wird näher auf die einzelnen Substanzklassen bzw. Wirkstoffe eingegangen.

Tabelle 3-5: Indikationswortlaut der verfügbaren Behandlungsoptionen

Wirkstoff	Wortlaut der Indikation gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.1)
Adalimumab [36]	<p>EAA</p> <p>Humira® wird angewendet zur Behandlung der aktiven EAA bei Patienten, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Baricitinib [37]	<p>EAA</p> <p>Olumiant® wird angewendet zur Behandlung der aktiven EAA bei Patienten ab 2 Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>JPsa</p> <p>Olumiant® wird angewendet zur Behandlung der aktiven JPsa bei Patienten ab 2 Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Etanercept [38]	<p>EAA</p> <p>Enbrel® ist angezeigt für die Behandlung der EAA bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.</p> <p>JPsa</p> <p>Enbrel® ist angezeigt für die Behandlung der JPsa bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.</p>
Secukinumab [39]	<p>EAA</p> <p>Cosentyx®, allein oder in Kombination mit MTX, ist angezeigt für die Behandlung der aktiven EAA bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>JPsa</p> <p>Cosentyx®, allein oder in Kombination mit MTX, ist angezeigt für die Behandlung der aktiven JPsa bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Tofacitinib [40]	<p>JPsa</p> <p>Xeljanz® ist indiziert zur Behandlung der JPsa bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p>Xeljanz® kann in Kombination mit MTX angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.</p>
Abkürzungen: (b)DMARD: (biologischer) krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; JPsa: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat	

Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren

Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt als zugelassene Vertreter der Substanzklasse der Tumornekrosefaktor α -Inhibitoren Adalimumab und Etanercept für die Anwendungsgebiete EAA bzw. JPsA [1; 41-44]. Etanercept ist für die Behandlung der EAA und JPsA zugelassen, Adalimumab nur für die Behandlung der EAA.

Bei Etanercept handelt es sich um ein Fusionsprotein, welches freies TNF- α bindet; Adalimumab ist ein gegen TNF- α gerichteter monoklonaler humaner Antikörper.

Die Therapieentscheidung zwischen Adalimumab und Etanercept sollte vor allem basierend auf dem Vorhandensein extramuskuloskelettaler Manifestationen erfolgen [1]. Besteht bei den Patienten eine Uveitis ist hier Adalimumab in Übereinstimmung mit der Leitlinie „Diagnostik und antientzündliche Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis“ einzusetzen [45]. Etanercept ist mit einem erhöhten Risiko einer Uveitis-Erstmanifestation oder einem Uveitis-Rezidiv assoziiert [46-48].

Interleukin-Inhibitoren

Die deutsche S2k-Leitlinie führt hier Secukinumab (IL-17A-Antikörper) als Vertreter dieser Substanzklasse bei EAA und JPsA auf. Secukinumab ist seit dem 20. Juni 2022 für die Behandlung der EAA und JPsA bei Patienten ab 6 Jahren zugelassen, die zuvor unzureichend auf eine Behandlung mit csDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben [39].

Januskinase-Inhibitoren

Mit Tofacitinib ist seit dem 18.08.2021 der erste Vertreter der JAK-Inhibitoren für die Behandlung der JPsA für Patienten ab 2 Jahren zugelassen, die auf eine DMARD-Therapie nicht ausreichend angesprochen haben [40]. Bisher hat Tofacitinib noch keinen Eingang in die deutsche S2k-Leitlinie gefunden [1].

Als weiterer Vertreter der Januskinase-Inhibitoren ist Baricitinib (JAK1/2 Inhibitor) seit dem 15. September 2023 für die Behandlung der EAA und JPsA Patienten ab 2 Jahren, die zuvor unzureichend auf eine Behandlung mit csDMARDs oder bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zugelassen [49; 50]. Baricitinib wurde bisher noch nicht in die deutsche S2k-Leitlinie aufgenommen [1].

In Abbildung 3-2 ist zusammenfassend der Therapiealgorithmus der klinischen Praxis in Deutschland dargestellt.

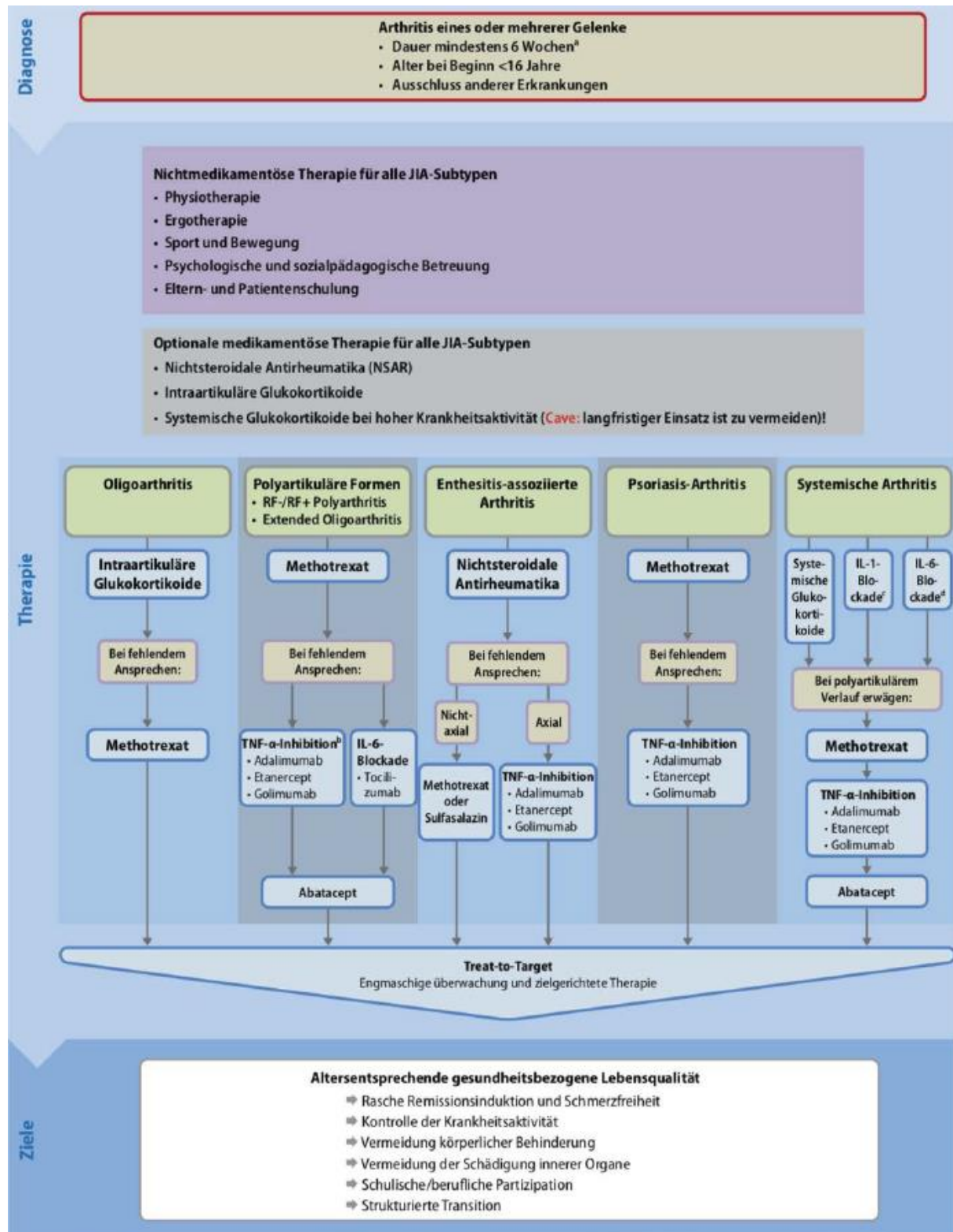


Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus der klinischen Praxis in Deutschland

Abkürzungen: IL: Interleukin; RF (+, -): Rheumafaktor (positiv, negativ);

TNF: Tumornekrosefaktor

Quelle: [1].

Therapeutischer Bedarf

Innerhalb der letzten 20 bis 30 Jahre konnte in der Behandlung der JIA ein wesentlicher Fortschritt erreicht werden [1; 2]. Dies ist vorwiegend auf die Verfügbarkeit neuer DMARDs, dem zunehmend frühen Einsatz von MTX und die breite Anwendung intraartikulärer Kortikosteroide zurückzuführen. Die Anwendung von Biologika hat die Sterblichkeitsrate der JIA von 1 bis 4 % in den 1970er Jahren auf 0,3 bis 1 % im Jahr 2016 gesenkt [51]. Die Langzeitprognose der Patienten konnte durch Verringerung von Folgeschäden und Funktionseinschränkungen verbessert werden [52-54].

Trotzdem weist weiterhin ein erheblicher Anteil der Patienten eine anhaltend hohe Krankheitsaktivität auf, da eine vollständige Remission bei nur etwa 20 bis 25 % der Patienten erreicht wird. Etwa die Hälfte der Patienten benötigt auch im Erwachsenenalter noch eine aktive Behandlung [23; 31].

Derzeit mangelt es an effektiven, systemischen Therapieoptionen, welche eingesetzt werden können, wenn die derzeit verfügbaren systemischen Therapien versagt oder die Patienten diese nicht vertragen haben. Dementsprechend sind zur Sicherstellung einer adäquaten Versorgung der Patienten neue alternative Therapieoptionen wie Ixekizumab dringend erforderlich [1].

Ixekizumab zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis

Bei Ixekizumab handelt es sich um einen Vertreter der IL-17A-Antikörper, der bereits in anderen immun-vermittelten, chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie z. B. der Psoriasis-Arthritis (Erwachsene), Plaque-Psoriasis (Erwachsene als auch Kinder und Jugendliche) und der axialen Spondyloarthritis (Erwachsene) eingesetzt wird. Die Wirkung von Ixekizumab in der Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen resultiert aus der spezifischen Bindung und Neutralisierung des proinflammatorischen Zytokins Interleukin-17A (sowohl an das Homodimer IL-17A als auch das Heterodimer aus IL-17A und IL-17F, IL-17A/F). Infolgedessen wird eine Interaktion mit dem IL-17-Rezeptor unterbunden. Insgesamt werden durch Ixekizumab verschiedene JIA-assoziierte zytokin-vermittelte Reaktionen beeinflusst, welche die grundlegende Pathogenese der JIA bestimmen (siehe hierzu auch Modul 2).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab bei Patienten mit JIA wurde in der zulassungsbegründenden RHCG Studie (COSPIRIT-JIA) untersucht.

RHCG Studiendesign

Die zulassungsbegründende RHCG-Studie war eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-3-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Ixekizumab (mit Adalimumab als Referenz) bei Kindern und Jugendlichen mit EAA oder JPsA. In die Studie waren Kinder und Jugendliche eingeschlossen, die zu Studienbeginn 2 bis einschließlich 17 Jahre alt waren und mit einer JIA diagnostiziert wurden. Nach den ILAR-Klassifikationskriterien muss eine EAA oder JPsA vorgelegen haben, aber kein anderer JIA-Subtyp. Patienten mit EAA mussten entsprechend der ILAR-Klassifikationskriterien mindestens 6 Jahre alt sein. Die Patienten mussten eine aktive Erkrankung aufweisen, definiert

als mindestens drei aktive periphere Gelenke. Das Mindestgewicht der Patienten wurde auf 10 kg festgelegt. Bezüglich der Wirkstoffklassen als erlaubte Vortherapien bestanden keine Einschränkungen für die Studienteilnahme.

Die Studie untergliederte sich in 5 Phasen: eine Screening Phase (1 – 42 Tage), eine offene 16-wöchige Behandlungsphase (OLT), eine offene Verlängerungsphase (OLE) und eine Langzeitverlängerungsphase von insgesamt 248 Wochen (4,8 Jahren), sowie eine Nachbeobachtungsphase (4 bis 12 Wochen nach der letzten Visite). (siehe Abbildung 3-3).

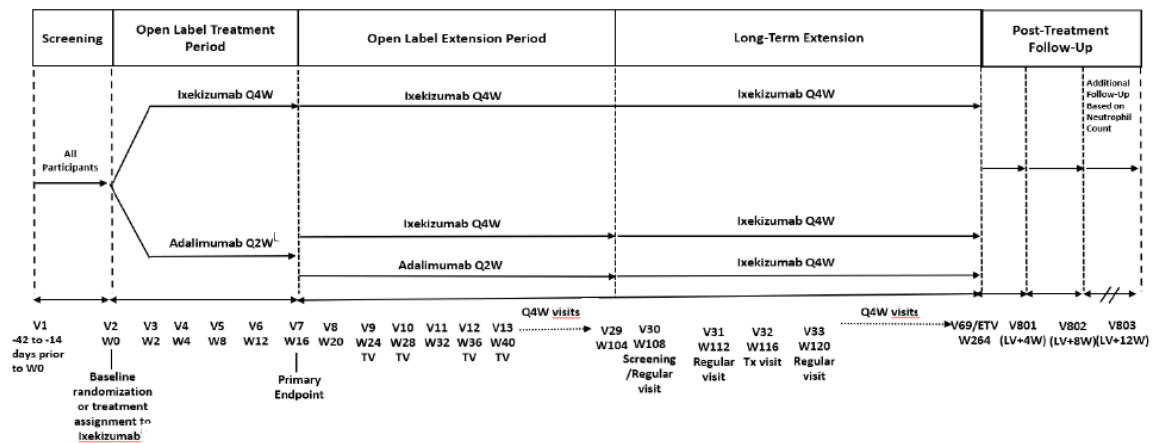


Abbildung 3-3: Darstellung des Studiendesigns der RHCG Studie

Abkürzungen: ETV: early termination visit / Visite bei frühzeitigem Abbruch; LV: last visit / letzte Visite; Q2W: every 2 weeks; alle 2 Wochen; Q4W: every 4 weeks / alle 4 Wochen; TV: treatment visit / Visite zur Behandlung; Tx: treatment / Behandlung; V: visit / Visite; W= week / Woche

Quelle: [55].

Zu Baseline wurden die ersten 40 bDMARD-naiven Patienten im Verhältnis 1:1 entweder dem Ixekizumab-Arm oder Adalimumab-Arm randomisiert zugeordnet (stratifiziert nach JIA-Subtyp). Die verbleibenden Patienten wurden dem Ixekizumab-Arm zugeordnet.

In der OLT-Phase erhielten die Patienten eine stabile, an das Körpergewicht angepasste Ixekizumab-Dosis über 16 Wochen. Die Patienten im Ixekizumab-Arm erhielten Ixekizumab gemäß folgender Dosierungsschemata:

- 80 mg alle 4 Wochen (Q4W) (mit einer Anfangsdosis von 160 mg) für Patienten mit einem Körpergewicht > 50,0 kg
- 40 mg Q4W (mit einer Anfangsdosis von 80 mg) für Patienten mit einem Körpergewicht 25,0 bis 50,0 kg
- 20 mg Q4W (mit einer Anfangsdosis von 40 mg) für Patienten mit einem Körpergewicht von 10,0 bis < 25,0 kg.

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

Die Patienten im Adalimumab-Arm erhielten Adalimumab gemäß folgender Dosierungsschemata:

- 40 mg alle 2 Wochen (Q2W) für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg
- 20 mg Q2W für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 bis < 30 kg.

Das Adalimumab-Dosierungsschema folgt den Angaben der Fachinformation.

Die kontinuierliche Einnahme von oralen Kortikosteroiden bei stabiler Dosis war zulässig (10 mg/Tag oder 0,2 mg/kg/Tag Prednison-Äquivalent). Die Teilnehmer durften während der Studie keine anderen systemischen Kortikosteroide, einschließlich intra-muskulärer oder intra-artikulärer Kortikosteroide, erhalten. Topische, intranasale, intraokulare und inhalative Kortikosteroide waren dagegen zulässig.

Die kontinuierliche Anwendung von MTX oder SSZ bei stabiler Dosis war zulässig (MTX-Dosis $\leq 0,65$ mg/kg/Woche; Höchstdosis von 25 mg/Woche; SSZ-Dosis ≤ 30 mg/kg/Tag, Höchstdosis von 3 g/Tag). Eine Dosisanpassung durfte nur aus Sicherheitsgründen durchgeführt werden.

Auch die chronische Einnahme von NSAR und Analgetika bei jeweils stabiler Dosis war zulässig. Dosisreduzierungen und/oder das Absetzen von NSAR und Analgetika waren aus Sicherheitsgründen zulässig.

Nach Beendigung der 16-wöchigen offenen Behandlungsphase traten die Kinder in die offene Verlängerungsphase ein. Patienten, die während der 16-wöchigen offenen Behandlungsphase Ixekizumab erhalten hatten, wurden in der offenen Verlängerungsphase weiterhin mit Ixekizumab behandelt. Patienten, die während der 16-wöchigen offenen Behandlungsphase Adalimumab erhalten hatten und zu Woche 16 kein JIA ACR30-Ansprechen zeigten, wurden in der offenen Verlängerungsphase auf Ixekizumab umgestellt. Patienten mit JIA-ACR30-Ansprechen unter Adalimumab zu Woche 16 erhielten die Möglichkeit, in der offenen Verlängerungsphase in den Ixekizumab-Arm zu wechseln oder im Adalimumab-Arm zu verbleiben (auf der Grundlage der Entscheidung des Betreuers und des Prüfarztes).

Patienten, die die 16-wöchige offene Behandlungsphase und die 88-wöchige offene Verlängerungsphase abgeschlossen hatten, waren berechtigt, an der 160-wöchigen Langzeitverlängerungsphase der Studie teilzunehmen. Alle Patienten erhielten während der Langzeitverlängerungsphase Ixekizumab. Patienten, die zuvor mit Adalimumab behandelt wurden, wurden auf Ixekizumab umgestellt.

Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen eines JIA-ACR30-Ansprechens zu Woche 16. Der JIA-ACR bildet die Krankheitsaktivität anhand von sechs Parametern ab, darunter die Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis und Bewegungseinschränkungen sowie Funktionsfähigkeit im Alltag. Ein JIA-ACR30 Ansprechen ist definiert als eine Krankheitsverbesserung von mindestens 30 % gegenüber dem Ausgangswert in mindestens

3 von 6 Parametern (Tabelle 3-4), wobei nicht mehr als eine der verbleibenden Variablen sich um mehr als 30 % verschlechterten durfte.

Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Veränderung im Leeds Enthesitis Index (LEI) gegenüber Baseline bei Patienten mit EAA und die Veränderung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) gegenüber Baseline bei Patienten mit JPsA.

Das gewählte Studiendesign und der primäre Endpunkt sind weithin von den pädiatrischen Rheumatologen akzeptiert, und finden sich auch in vielen anderen pädiatrischen Studienprogrammen zur JIA wieder. Die Vielzahl deutscher Studienzentren zeugt zusätzlich von einer hohen externen Validität und Relevanz für den deutschen Versorgungskontext.

RHCG Studienergebnisse

Insgesamt wurden 101 Patienten in die RHCG Studie eingeschlossen, davon 70 Patienten mit EAA und 31 Patienten mit JPsA. 81 Patienten erhielten Ixekizumab (davon waren 60 Patienten bDMARD-naiv und 21 Patienten bDMARD-vorbehandelt) und 20 Patienten erhielten Adalimumab.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug ca. 13 Jahre, und mehr als die Hälfte der Patienten war männlich. Die Mehrheit der Patienten war weiß. Die JIA wurde innerhalb von 2 Jahren vor Studieneinschluss diagnostiziert. Im Ixekizumab-Arm hatte ein Drittel der Patienten eine vorherige csDMARD-Therapie und ein Viertel der Patienten eine vorherige bDMARD-Therapie. Im Adalimumab-Arm hatte ein Viertel der Patienten eine vorherige csDMARD-Therapie erhalten.

Verbesserung der Gelenksymptomatik (JIA-ACR-Ansprechen)

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt JIA-ACR30-Ansprechen wurde erreicht. Jeweils 88,9 % der Patienten mit EAA und JPsA im Ixekizumab-Arm zeigten ein JIA-ACR30-Ansprechen. Im Ixekizumab-Arm hatten 90,0 % der bDMARD-naiven und 85,7 % der bDMARD-erfahrenen Patienten ein JIA-ACR30-Ansprechen.

Im Ixekizumab-Arm betrug die posteriore Wahrscheinlichkeit eines ACR30-Ansprechens in Woche 16 > 99 % und war damit höher als die im Protokoll angegebene posteriore Wahrscheinlichkeit von 50 %, welche als klinisch bedeutsam betrachtet wird (Bayesianischer Ansatz).

In der nachfolgenden Tabelle 3-6 sind die Ergebnisse für den primären Endpunkt hinsichtlich der Krankheitsaktivität (JIA-ACR30-Ansprechen) dargestellt.

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

Tabelle 3-6: Ergebnisse der RHCG-Studie – Primärer Wirksamkeitsendpunkt zur Krankheitsaktivität nach JIA-Subtyp

JIA-ACR30- Ansprechrate zu Woche 16	Adalimumab bDMARD-naiv (N=20) n (%)	Ixekizumab bDMARD-naiv (N=60) n (%)	Ixekizumab bDMARD-erfahren (N=21) n (%)	Ixekizumab Gesamt (N=81) n (%)
EAA	15/16 (93,8)	37/40 (92,5)	11/14 (78,6)	48/54 (88,9)
JPsA	4/4 (100,0)	17/20 (85,0)	7/7 (100,0)	24/27 (88,9)
Gesamt	19/20 (95,0)	54/60 (90,0)	18/21 (85,7)	72/81 (88,9)

Abkürzungen: bDMARDs: biologische krankheitsmodifizierende anti-rheumatische Wirkstoffe; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; ACR: American College of Rheumatology.

Patienten, die zu Woche 16 nicht die Kriterien für ein klinisches Ansprechen erfüllten und Patienten, die die Studienbehandlung zu einem Zeitpunkt vor Woche 16 aus jeglichem Grund abbrachen, wurden in der NRI-Analyse zu Woche 16 als Non-Responder gewertet.

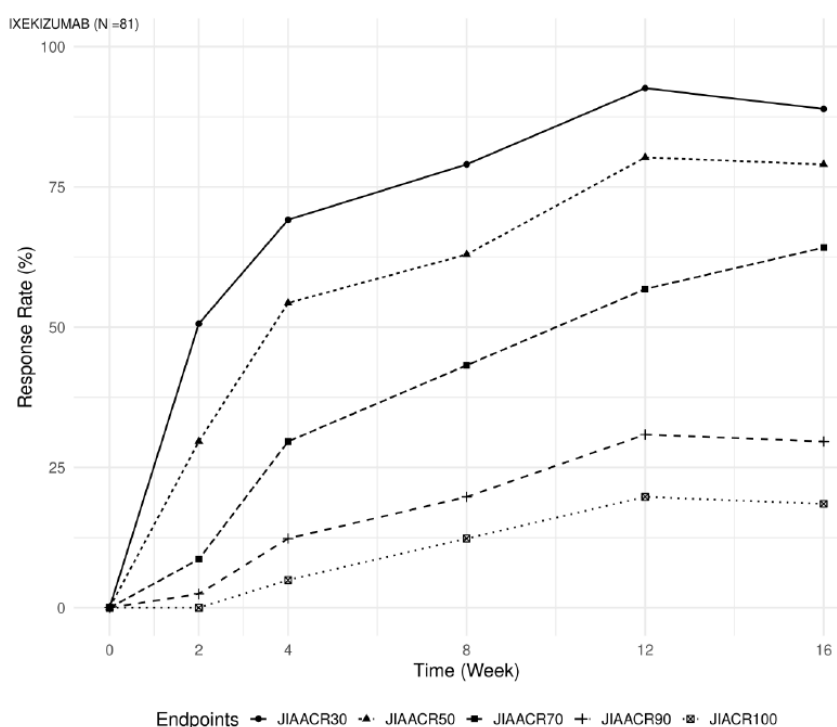


Abbildung 3-4: JIA-ACR30/50/70/90/100 Ansprechrate über 16 Wochen im Ixekizumab-Arm - ITT Population

Abkürzungen: ACR30/50/70/90/100: 30 %/50 %/70 %/90 %/100 % Verbesserung im American College of Rheumatology Score; ITT: intention-to-treat; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; N: Patientenanzahl in der zu analysierenden Population.

Quelle: [55].

Im Ixekizumab-Arm zeigten sich im Zeitverlauf jeweils ansteigende JIA-ACR Ansprechraten, wobei bereits nach 2-wöchiger Behandlung der Eintritt der Wirksamkeit beobachtet wurde.

Die JIA-ACR50/70/90/100 Ansprechraten zu Woche 16 betrugen 79,0 %, 64,2 %, 29,6 % und 18,5 % (Abbildung 3-4).

Verbesserung der Enthesitis bei Patienten mit EAA

Bei Patienten mit EAA wurde unter Ixekizumab eine Verbesserung der Enthesitis erreicht, gemessen anhand des LEI. Patienten mit EAA hatten einen mittleren LEI Total Score von 2,1 zu Baseline und zeigten unter Ixekizumab eine mittlere Abnahme des Scores um -1,6, entsprechend einer Verbesserung von 83,1 %.

Der LEI ist ein verlässliches und sensitives Messinstrument für die klinische Beurteilung des Ausmaßes einer Enthesitis. Der Score kann Werte zwischen 0 und 6 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Enthesitis-Beteiligung anzeigen.

Verbesserung psoriatischer Läsionen bei Patienten mit JPsA

Bei Patienten mit JPsA zeigte sich unter Ixekizumab auch eine Verbesserung der psoriatischen Läsionen, wie mittels des PASI nachgewiesen. Im Ixekizumab-Arm betrug der mittlere PASI Score 4,6 zu Baseline. Unter Ixekizumab zeigte sich eine mittlere Veränderung des PASI Scores von -3,8 zu Woche 16 gegenüber Baseline, entsprechend einer Verbesserung von 82,3 %. Der PASI ist ein Index zur Quantifizierung der Ausdehnung und des Schweregrades der Psoriasis. Der Wertebereich des PASI Scores reicht von 0 bis 72, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil stimmt im Wesentlichen mit dem im Rahmen der vorherigen Studien an pädiatrischen Patienten mit Psoriasis beobachteten, guten Sicherheitsprofil überein. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der RHCG Studie zur Sicherheit in der OLT Sicherheitspopulation findet sich in Tabelle 3-7.

Tabelle 3-7: Ergebnisse der RHCG-Studie – Sicherheit

Parameter	Adalimumab N=20 n (%)	Ixekizumab N=81 n (%)
Patienten mit ≥ 1 UE	16 (80,0)	66 (81,5)
Therapie-bedingte UEs	9 (45,0)	47 (58,0)
UEs nach Schweregrad		
Leicht	6 (30,0)	37 (45,7)
Mittelschwer	7 (35,0)	29 (35,8)
Schwer	3 (15,0)	0
Todesfälle	0	0
SUEs	3 (15,0)	3 (3,7)
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	0	0
Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. Die OLT Sicherheitspopulation schließt Patienten ein, die mindestens eine Dosis des jeweiligen Wirkstoffs, Ixekizumab oder Adalimumab, in der OLT Phase erhalten haben. Quelle: [55].		

Infektionen waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Ixekizumab, insbesondere Nasopharyngitis (13,6 %), COVID-19 (8,6 %), Infektion der oberen Atemwege (8,6 %), Rhinitis (6,2 %), und Tonsillitis (4,9 %). Die Infektionen waren leichter oder mittelschwerer Ausprägung, und kein Patient brach die Ixekizumab-Behandlung dauerhaft aufgrund von Infektionen ab.

In der OLT-Phase der RHCG-Studie wurden im Ixekizumab-Arm als häufigste unerwünschte Ereignisse nach preferred term (PT) Kopfschmerzen (16,0 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (16,0 %) und Nasopharyngitis (13,6 %) berichtet. Insgesamt waren die meisten beobachteten Ereignisse im Ixekizumab-Arm von leichter oder mittelschwerer Ausprägung, 3,7 % der Patienten im Ixekizumab-Arm hatten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Es brachen in beiden Studienarmen keine Patienten die Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der OLT-Periode dauerhaft ab.

Zusammengefasst zeigt sich Ixekizumab als wirksame Therapieoption für Patienten mit JIA. Unerwünschte Ereignisse waren in der Regel von leichter oder mittelschwerer Ausprägung und sind mit medizinischen Maßnahmen behandelbar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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.

Zur Prävalenz und Inzidenz im betreffenden Anwendungsgebiet von Ixekizumab liegen für den deutschen Versorgungskontext grundsätzlich ausreichend Informationen und Evidenz vor. So kann den bereits durch den G-BA beschlossenen Verfahren zu Baricitinib für die EAA und die JPsA [56-58] der aktuelle Wissenstand in der Indikation entnommen werden. Auf die allgemeinen Prinzipien der Herleitung und Darstellung der Prävalenz und Inzidenz wurde daher verzichtet, da nicht von einer relevanten Änderung der Prävalenz oder Inzidenz seit den bereits bewerteten Verfahren ausgegangen wird. Im folgenden Abschnitt wird lediglich auf die Herleitung der Zielpopulation von Ixekizumab und die Fortschreibung auf die nächsten 5 Jahre fokussiert.

Anpassungen erfolgen nur dort, wo neue Evidenz vorhanden ist bzw. wo es Abweichungen zum Anwendungsgebiet von Baricitinib gibt. Dies ist z. B. bei der Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der JIA der Fall, wo zusätzlich eine Kassendatenanalysen von Horneff *et al.* (2022) [59] als neue Evidenz berücksichtigt wird, die lediglich kleinere Abweichungen von den Ober- bzw. Untergrenzen der Prävalenz und Inzidenz zeigen.

Ixekizumab ist gemäß des Anwendungsgebietes für Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren zugelassen [37] und schließt damit einen Teil der im Baricitinib-Dossier dargestellten Population (2 bis 17 Jahre) ein. Daher müssen die Patientenzahlen entsprechend angepasst werden. Zusätzlich liegen neue, abschließende Zensusdaten zur Bevölkerung vor, die eine Anpassung und Berechnung der Prävalenzzahlen entsprechend dem Anwendungsgebiet notwendig machen.

Zur Bestimmung dieser Grundgesamtheit in Deutschland werden die zuletzt verfügbaren Zahlen zur Bevölkerungsgröße herangezogen. Gemäß der statistischen Ämter des Bundes und der Länder liegt der deutsche Bevölkerungsstand für die 6- bis einschließlich 17-Jährigen (basierend auf der Zensus-Datenbank mit Gebietsstand 15.05.2022) bei 9.126.690 Einwohnern [60]. Würde man alternativ die Bevölkerungsvorausberechnung bei der Bestimmung der Grundgesamtheit heranziehen, würden daraus nur marginale Unterschiede resultieren. Da die Zensusdaten zum Gebietsstand Deutschlands einen abgeschlossenen Datenbestand aufweisen, fand dieser Berücksichtigung.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Prävalenz der EAA wurde mit einer Spanne von 0,0149 bis 0,0189 % bezogen auf die Gesamtbevölkerung geschätzt, wie aus Modul 3 von Baricitinib hervorgeht [56]. Die untere Grenze der Spanne wird im vorliegenden Dossier auf 0,009 % angepasst. Grundlage hierfür ist eine aktuelle Arbeit von Horneff *et al.* (2022), die aufgrund ihres Bezugs zur Versorgung in

Deutschland sowie der methodischen Vergleichbarkeit zum bisherigen Vorgehen als relevant erachtet wird.

Damit ergibt sich eine angepasste Spanne von 0,009 bis 0,0189 % bezogen auf die Gesamtbevölkerung. Wendet man diese Spanne unmittelbar auf die zuvor berichteten Bevölkerungszahlen an (6- bis 17-jährige Einwohner in Deutschland im Jahr 2022: 9.126.690), [60], ergibt sich für das Jahr 2025 eine Prävalenz von 821 bis 1.727 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit EAA. Die Herleitung ist in Tabelle 3-8 und in der beigefügten Excel-Tabelle dargestellt [61].

Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter EAA in Deutschland

Population	Anzahl deutsche Bevölkerung 2022	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren	9.126.690 ^a	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter EAA	<i>Untere Spanne</i>	<i>Obere Spanne</i>
	821 (9.126.690 × 0,00009 ^b)	1.727 (9.126.690 × 0,000189 ^c)
Abkürzungen: EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis.		
a: Bevölkerungsstand in Deutschland (Gebietsstand 15.05.2022) [60].		
b: Prävalenzangabe basierend auf der Publikation von Horneff <i>et al.</i> (2022) [59].		
c: Prävalenzangabe basierend auf Modul 3 Baricitinib [56].		

Juvenile Psoriasis-Arthritis

Die Prävalenz der JPsA wurde gemäß des Modul 3 von Baricitinib auf 0,005 bis 0,008 % bezogen auf die Gesamtbevölkerung geschätzt [56]. Für die Untergrenze wird der aktuelle Wert von 0,002 % für den deutschen Versorgungskontext auf Basis der Arbeit von Horneff *et al.* (2022) für die weitere Herleitung herangezogen, der geringfügig unter dem Wert aus dem Baricitinib-Dossier liegt. Diese Spanne wird unmittelbar auf die oben berichteten Bevölkerungszahlen angewendet (6- bis 17-jährige Einwohner in Deutschland im Jahr 2022: 9.126.690) [60]. Basierend auf diesen Angaben ergibt sich für das Jahr 2025 eine Prävalenz von 183 bis 762 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit JPsA. Die Herleitung ist in Tabelle 3-9 und in der beigefügten Excel-Tabelle dargestellt [61].

Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter JPsA in Deutschland

Population	Anzahl Deutsche Bevölkerung 2022	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren	9.126.690 ^a	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter JPsA	<i>Untere Spanne</i>	<i>Obere Spanne</i>
	183 (9.126.690 × 0,00002 ^b)	762 (9.126.690 × 0,00008 ^c)
Abkürzungen: JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis. a: Bevölkerungsstand in Deutschland (Gebietsstand 15.05.2022) [60]. b: Prävalenzangabe basierend auf der Publikation von Horneff <i>et al.</i> (2022) [59]. c: Prävalenzangabe basierend auf Modul 3 Baricitinib [56].		

Inzidenz

Basierend auf dem zugelassenen Anwendungsgebiet kommen für eine Behandlung mit Ixekizumab Patienten im Alter von 6 bis einschließlich 17 Jahren in Frage [37]. Da das Auftreten der JIA definitionsgemäß spätestens mit dem 15. Lebensjahr erfolgen muss [1], wird für die Berechnung der Inzidenz auf die entsprechenden Angaben der 6- bis 15-Jährigen zurückgegriffen, um hier eine Überschätzung zu vermeiden. Zur Bestimmung dieser Grundgesamtheit in Deutschland werden die zuletzt verfügbaren Zahlen zur Bevölkerungsgröße herangezogen. Gemäß der statistischen Ämter des Bundes und der Länder beläuft sich der deutsche Bevölkerungsstand für die 6- bis 15-Jährigen auf 7.599.760 Einwohner (Stand: 15.05.2022) [60].

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Inzidenz der EAA bezogen auf die Gesamtbevölkerung beträgt 0,003 bis 0,007 % [62]. Die Obergrenze wurde bereits im Modul 3 von Baricitinib verwendet [56]. Die Untergrenze auf Basis von Horneff *et al.* (2022) war im Modul 3 von Baricitinib nicht ausgewiesen und wird für alle Berechnungen in dem vorliegenden Dossier verwendet. Diese Inzidenzen werden unmittelbar auf die oben berichteten Bevölkerungszahlen angewendet (6- bis 15-jährige Einwohner in Deutschland im Jahr 2022: 7.599.760) [60]. Basierend auf diesen Angaben ergibt sich für das Jahr 2025 eine Inzidenz von 228 bis 532 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit EAA. Die Herleitung ist in Tabelle 3-10 und in der beigefügten Excel-Tabelle dargestellt [61].

Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit neu diagnostizierter EAA in Deutschland

Population	Anzahl Deutsche Bevölkerung 2022	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 15 Jahren	7.599.760 ^a	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit neu diagnostizierter EAA	<i>Untere Spanne</i>	<i>Obere Spanne</i>
	228 (7.599.760 × 0,00003 ^b)	532 (7.599.760 × 0,00007 ^c)
Abkürzungen: EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis. a: Bevölkerungsstand in Deutschland (Gebietsstand 15.05.2022) [60]. b: Inzidenzangabe basierend auf der Publikation von Horneff <i>et al.</i> (2022) [59]. c: Inzidenzangabe basierend auf Thierry <i>et al.</i> (2014) [62].		

Juvenile Psoriasis-Arthritis

Die Inzidenz der JPsA bezogen auf die Gesamtbevölkerung beträgt 0,0004 bis 0,003 % [62]. Die Untergrenze entspricht dabei dem Baricitinib-Dossier, wohingegen die Obergrenze von 0,003 % auf der Studie von Horneff *et al.* (2022) basiert, da diese den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt und wird für alle Berechnungen in dem vorliegenden Dossier verwendet. Diese Obergrenze wurde so im Modul 3 von Baricitinib nicht ausgewiesen. Diese Inzidenzen werden unmittelbar auf die oben berichteten Bevölkerungszahlen angewendet (6- bis 15-jährige Einwohner in Deutschland im Jahr 2022: 7.599.760) [60]. Basierend auf diesen Angaben ergibt sich für das Jahr 2025 eine Inzidenz von 30 bis 228 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit EAA. Die Herleitung ist in Tabelle 3-10 und in der beigefügten Excel-Tabelle dargestellt [61].

Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit neu diagnostizierter JPsA in Deutschland

Population	Anzahl Deutsche Bevölkerung 2022	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 15 Jahren	7.599.760 ^a	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit neu diagnostizierter JPsA	<i>Untere Spanne</i>	<i>Obere Spanne</i>
	30 (7.599.760 × 0,000004 ^b)	228 (7.599.760 × 0,00003 ^c)
Abkürzungen: JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis. a: Bevölkerungsstand in Deutschland (Gebietsstand 15.05.2022) [60]. b: Inzidenzangabe basierend auf Thierry <i>et al.</i> (2014) [62]. c: Inzidenzangabe basierend auf der Publikation von Horneff <i>et al.</i> (2022) [59; 62].		

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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 3-12: 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)
Ixekizumab		
Patienten ab 6 Jahren mit EAA, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen.	154 – 324	138 – 290
Patienten ab 6 Jahren mit JPsA, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen.	48 – 202	43 – 181
Abkürzungen: EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Ixekizumab ist zugelassen für die Behandlung der aktiven JPsA und EAA bei Patienten ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Zur Herleitung der Zielpopulation wurde die verfügbare Evidenz aus bereits vorliegenden Beschlüssen in der Indikation - insbesondere aus dem Verfahren zu Baricitinib herangezogen; auf eine erneute Darstellung jedes einzelnen Herleitungsschritts wurde verzichtet.

Um die Zielpopulation abschließend darzustellen, muss daher noch der Anteil der 6- bis 17-Jährigen berechnet werden, der unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder diese nicht vertragen hat. Sowohl der Anteil der Patienten mit einer aktiven EAA bzw. JPsA als auch das unzureichende Ansprechen / Unverträglichkeit kann aus dem Modul 3 von Baricitinib entnommen werden [56]. Da für die Anwendung von bDMARDs ein vorheriges unzureichendes Ansprechen auf oder eine Unverträglichkeit gegenüber konventionellen Therapien einschließlich konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (cDMARDs; conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) vorausgesetzt wird, handelt es sich bei der dargestellten Spanne um eine plausible Abschätzung der Patienten in der hier relevanten Zielpopulation. Dabei liegen die Anteile der aktiven EAA bei 65 % und der JPsA bei 74 %. Um nun aus den zuvor berechneten Fallzahlen den Anteil der Patienten mit einer aktiven EAA bzw. JPsA zu berechnen, müssen diese Werte multipliziert werden.

Tabelle 3-13: Herleitung Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit aktiver EAA

Population	Anzahl Deutsche Bevölkerung 2022	
	<i>Untere Spanne</i>	<i>Obere Spanne</i>
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter EAA	821	1.727
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit <u>aktiver</u> EAA	534 (821 x 0,65 ^a)	1.123 (1.727 x 0,65 ^a)
Abkürzungen: EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis. a: Angaben basieren auf Modul 3 Baricitinib [56].		

Tabelle 3-14: Herleitung Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit aktiver JPsA

Population	Anzahl Deutsche Bevölkerung 2022	
	<i>Untere Spanne</i>	<i>Obere Spanne</i>
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter JPsA	183	762
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit <u>aktiver</u> JPsA	135 (183 x 0,74 ^a)	564 (762 x 0,74 ^a)
Abkürzungen: JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis. a: Angaben basieren auf Modul 3 Baricitinib [56].		

Als letzten Schritt müssen die Anteile einer unzureichenden Ansprechrate auf konventionelle Therapien einschließlich cDMARD berücksichtigt werden. Diese liegen gemäß Modul 3 Baricitinib bei 28,9 % für die EAA und 35,9 % bei der JPsA [56]. Die zuvor berechneten Werte müssen mit diesen Anteilen multipliziert werden.

Tabelle 3-15: Herleitung Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit aktiver EAA und unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Therapien einschließlich cDMARDs

Population	Anzahl Deutsche Bevölkerung 2022	
	<i>Untere Spanne</i>	<i>Obere Spanne</i>
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit aktiver EAA	534	1.123
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit aktiver EAA und unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Therapien	154 (534 x 0,289 ^a)	324 (1.123 x 0,289 ^a)
Abkürzungen: EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis. a: Angaben basieren auf Modul 3 Baricitinib [56].		

Tabelle 3-16: Herleitung Patienten im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit aktiver JPsA und unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Therapien einschließlich cDMARDs

Population	Anzahl Deutsche Bevölkerung 2022	
	<i>Untere Spanne</i>	<i>Obere Spanne</i>
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit aktiver JPsA	135	564
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit aktiver JPsA und unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Therapien	48 (135 x 0,359 ^a)	202 (564 x 0,359 ^a)
Abkürzungen: JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis. a: Angaben basieren auf Modul 3 Baricitinib [56].		

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde abschließend über den Anteil der GKV-Versicherten (89,35 %) bestimmt [63].

Tabelle 3-17: Herleitung Anzahl der 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)
Ixekizumab		
Patienten mit EAA ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.	154 – 324	138 – 290 (154 x 0,8935 bzw. 324 x 0,8935)
Patienten mit JPsA ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.	48 – 202	43 – 181 (48 x 0,8935 bzw. 202 x 0,8935)
Abkürzungen: EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis.		

Die in den bereits zuvor bewerteten Verfahren beschriebenen Limitationen bei der Herleitung der Zielpopulation gelten auch für das vorliegende Dossier von Ixekizumab. Wie zuvor dargelegt, werden neue Daten und Evidenz berücksichtigt und fließen in die Ableitung ein. Den größten Einfluss auf die Größe der Zielpopulation von Ixekizumab hat das im Vergleich zu Baricitinib eingeschränkte Anwendungsgebiet, das nur Patienten zwischen 6 und 17 Jahren umfasst. Zudem liegen durch den abgeschlossenen Zensus 2022 aktuelle Bevölkerungsdaten vor, die in die Berechnung einfließen.

Insgesamt ergeben sich geringfügige Änderungen im Vergleich zu den Dossiers, die in diesem Anwendungsgebiet bereits vom G-BA bewertet und mit vorliegenden G-BA Beschlüssen berücksichtigt wurden.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Wie zuvor beschrieben und angenommen, ist aus den vorliegenden Daten kein eindeutiger Trend hinsichtlich einer Ab- oder Zunahme der Prävalenz oder Inzidenz ableitbar [64-66]. Werden die bereits bekannten Prävalenzen und Inzidenzen verwendet und auf die Prognose der Veränderungen der deutschen Gesamtbevölkerung des Statistisches Bundesamts angewendet, ergeben sich auch für die nächsten 5 Jahre kaum Änderungen für die GKV-Zielpopulation [60] (siehe Tabelle 3-18).

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

Tabelle 3-18: Prognostizierte Änderung der Größe der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren

Indikation	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Patienten mit EAA ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.	138 - 290	139 - 292	140 - 294	140 - 294	140 - 295	140 - 294
Patienten mit JPsA ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.	43 - 181	43 - 182	44 - 184	44 - 184	44 - 184	44 - 184
Abkürzungen: EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis.						

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: 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
Ixekizumab	EAA ^a	Nicht belegt.	138 – 290
	JPsA ^a	Nicht belegt.	43 – 181
Abkürzungen: EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis. a: Patienten ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.			

Die RHCG-Studie entspricht nicht den Anforderungen des G-BA an Studien für die frühe Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet; siehe auch Modul 4A [67; 68]. Ein Zusatznutzen von Ixekizumab für die Behandlung der EAA und JPsA kann daher aus formalen Gründen nicht abgeleitet werden.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 wurde eine orientierende Recherche nach relevanten Publikationen durchgeführt. Für die Herleitung der epidemiologischen Kennzahlen wurden primär die G-BA-Beschlüsse bzw. das relevante Modul 3 zu Baricitinib verwendet [64-66; 69-71].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2019. S2k-Leitlinie Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis - Version: 4.1 - Stand: 30.11.2019 - Gültig bis: 29.11.2024 (in Überarbeitung).

2. Zaripova, L. N., Midgley, A., Christmas, S. E., Beresford, M. W., Baildam, E. M. & Oldershaw, R. A. 2021. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatric rheumatology online journal*, 19, 135.
3. Mellins, E. D., Macaubas, C. & Grom, A. A. 2011. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nature reviews. Rheumatology*, 7, 416–26.
4. Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A., Feldman, S. R., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., Gottlieb, A., Koo, J. Y., Lebwohl, M., Leonardi, C. L., Lim, H. W., Van Voorhees, A. S., Beutner, K. R., Ryan, C. & Bhushan, R. 2011. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65, 137–74.
5. Schwartz, D. M., Bonelli, M., Gadina, M. & O'Shea, J. J. 2016. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nature reviews. Rheumatology*, 12, 25–36.
6. Twilt, M., Pradsgaard, D., Spannow, A. H., Horlyck, A., Heuck, C. & Herlin, T. 2017. Joint cartilage thickness and automated determination of bone age and bone health in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric rheumatology online journal*, 15, 63.
7. Świdrowska-Jaros, J. & Smolewska, E. 2018. A fresh look at angiogenesis in juvenile idiopathic arthritis. *Central-European journal of immunology*, 43, 325–30.
8. Macaubas, C., Nguyen, K., Milojevic, D., Park, J. L. & Mellins, E. D. 2009. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews. Rheumatology*, 5, 616–26.
9. Wojdas, M., Dąbkowska, K. & Winsz-Szczotka, K. 2021. Alterations of Extracellular Matrix Components in the Course of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Metabolites*, 11.
10. Stagi, S., Cavalli, L., Signorini, C., Bertini, F., Cerinic, M. M., Brandi, M. L. & Falcini, F. 2014. Bone mass and quality in patients with juvenile idiopathic arthritis: longitudinal evaluation of bone-mass determinants by using dual-energy x-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography, and quantitative ultrasonography. *Arthritis research & therapy*, 16, R83.
11. Agarwal, S., Misra, R. & Aggarwal, A. 2008. Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *The Journal of rheumatology*, 35, 515–9.
12. Avau, A., Mitera, T., Put, S., Put, K., Brisse, E., Filtjens, J., Uyttenhove, C., Van Snick, J., Liston, A., Leclercq, G., Billiau, A. D., Wouters, C. H. & Matthys, P. 2014. Systemic juvenile idiopathic arthritis-like syndrome in mice following stimulation of the immune system with Freund's complete adjuvant: regulation by interferon-gamma. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 66, 1340–51.

13. Rosser, E. C., Lom, H., Bending, D., Duurland, C. L., Bajaj-Elliott, M. & Wedderburn, L. R. 2019. Innate Lymphoid Cells and T Cells Contribute to the Interleukin-17A Signature Detected in the Synovial Fluid of Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 71, 460–7.
14. De Silvestri, A., Capittini, C., Poddighe, D., Marseglia, G. L., Mascaretti, L., Bevilacqua, E., Scotti, V., Rebuffi, C., Pasi, A., Martinetti, M. & Tinelli, C. 2017. HLA-DRB1 alleles and juvenile idiopathic arthritis: Diagnostic clues emerging from a meta-analysis. *Autoimmunity reviews*, 16, 1230–6.
15. Hersh, A. O. & Prahalad, S. 2015. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 64, 113–24.
16. Mistry, R. R., Patro, P., Agarwal, V. & Misra, D. P. 2019. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open access rheumatology : research and reviews*, 11, 19–31.
17. Stoll, M. L. & Punaro, M. 2011. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. *Current opinion in rheumatology*, 23, 437–43.
18. Rigante, D., Bosco, A. & Esposito, S. 2015. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 49, 253–61.
19. Carlens, C., Jacobsson, L., Brandt, L., Cnattingius, S., Stephansson, O. & Askling, J. 2009. Perinatal characteristics, early life infections and later risk of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 68, 1159–64.
20. Horton, D. B. & Shenoi, S. 2019. Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis. *Open access rheumatology : research and reviews*, 11, 253–67.
21. Petty, R. E., Southwood, T. R., Manners, P., Baum, J., Glass, D. N., Goldenberg, J., He, X., Maldonado-Cocco, J., Orozco-Alcala, J., Prieur, A. M., Suarez-Almazor, M. E. & Woo, P. 2004. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*, 31, 390–2.
22. Barišić Kutija, M., Perić, S., Knežević, J., Juratovac, Z. & Vukojević, N. 2019. Complication and prognosis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in the era of modern immunomodulatory treatment. *Psychiatria Danubina*, 31, 44–9.
23. Minden, K. 2009. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Hormone research*, 72 Suppl 1, 20–5.
24. Favier, L. A., Taylor, J., Loisel Rich, K., Jones, K. B., Vora, S. S., Harris, J. G., Gottlieb, B. S., Robbins, L., Lai, J. T., Lee, T., Kohlheim, M., Gill, J., Bouslaugh, L., Young, A., Griffin, N., Morgan, E. M. & Modi, A. C. 2018. Barriers to Adherence in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Multicenter Collaborative Experience and Preliminary Results. *The Journal of rheumatology*, 45, 690–6.

25. Erhart, M., Weimann, A., Bullinger, M., Schulte-Markwort, M. & Ravens-Sieberer, U. 2011. [Psychological comorbidity in children and adolescents with chronic somatic diseases]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 54, 66–74.
26. Ravelli, A. & Martini, A. 2007. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 369, 767–78.
27. Mahmud, S. A. & Binstadt, B. A. 2019. Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Frontiers in immunology*, 9, 3168.
28. Gohar, F., Anink, J., Moncrieffe, H., Van Suijlekom-Smit, L. W. A., Prince, F. H. M., van Rossum, M. A. J., Dolman, K. M., Hoppenreijns, E., Ten Cate, R., Ursu, S., Wedderburn, L. R., Horneff, G., Frosch, M., Foell, D. & Holzinger, D. 2018. S100A12 Is Associated with Response to Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of rheumatology*, 45, 547–54.
29. Aljaberi, N., Tronconi, E., Schulert, G., Grom, A. A., Lovell, D. J., Huggins, J. L., Henrickson, M. & Brunner, H. I. 2020. The use of S100 proteins testing in juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases in a pediatric clinical setting: a retrospective analysis. *Pediatric rheumatology online journal*, 18, 7.
30. Gutiérrez-Suárez, R., Pistorio, A., Cespedes Cruz, A., Norambuena, X., Flato, B., Rumba, I., Harjacek, M., Nielsen, S., Susic, G., Mihaylova, D., Huemer, C., Melo-Gomes, J., Andersson-Gare, B., Balogh, Z., De Cunto, C., Vesely, R., Pagava, K., Romicka, A. M., Burgos-Vargas, R., Martini, A. & Ruperto, N. 2007. Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas. The PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*, 46, 314–20.
31. Selvaag, A. M., Aulie, H. A., Lilleby, V. & Flatø, B. 2016. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 75, 190–5.
32. Barth, S., Haas, J. P., Schlichtiger, J., Molz, J., Bisdorff, B., Michels, H., Hügle, B. & Radon, K. 2016. Long-Term Health-Related Quality of Life in German Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis in Comparison to German General Population. *PloS one*, 11, e0153267.
33. Swart, J. F., van Dijkhuizen, E. H. P., Wulffraat, N. M. & de Roock, S. 2018. Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 77, 336–42.
34. Ringold, S., Angeles-Han, S. T., Beukelman, T., Lovell, D., Cuello, C. A., Becker, M. L., Colbert, R. A., Feldman, B. M., Ferguson, P. J., Gewanter, H., Guzman, J., Horonjeff, J., Nigrovic, P. A., Ombrello, M. J., Passo, M. H., Stoll, M. L., Rabinovich, C. E., Schneider, R., Halyabar, O., Hays, K., Shah, A. A., Sullivan, N., Szymanski, A. M., Turgunbaev, M., Turner, A. & Reston, J. 2019. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic

Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis care & research*, 71, 717–34.

35. Onel, K. B., Horton, D. B., Lovell, D. J., Shenoi, S., Cuello, C. A., Angeles-Han, S. T., Becker, M. L., Cron, R. Q., Feldman, B. M., Ferguson, P. J., Gewanter, H., Guzman, J., Kimura, Y., Lee, T., Murphy, K., Nigrovic, P. A., Ombrello, M. J., Rabinovich, C. E., Tesher, M., Twilt, M., Klein-Gitelman, M., Barbar-Smiley, F., Cooper, A. M., Edelheit, B., Gillispie-Taylor, M., Hays, K., Mannion, M. L., Peterson, R., Flanagan, E., Saad, N., Sullivan, N., Szymanski, A. M., Trachtman, R., Turgunbaev, M., Veiga, K., Turner, A. S. & Reston, J. T. 2022. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 74, 553–69.
36. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021. Fachinformation - Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: April 2021).
37. Lilly Deutschland GmbH 2023. Fachinformation - Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2023).
38. Pfizer Europe MA EEIG 2025. Fachinformation - Enbrel® 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (Stand: Mai 2025).
39. Novartis Pharma GmbH 2025. Fachinformation - Cosentyx® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Februar 2025).
40. Pfizer Europe MA EEIG 2025. Fachinformation - XELJANZ® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: Februar 2025).
41. Burgos-Vargas, R., Tse, S. M., Horneff, G., Pangan, A. L., Kalabic, J., Goss, S., Unnebrink, K. & Anderson, J. K. 2015. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis care & research*, 67, 1503–12.
42. Horneff, G., Burgos-Vargas, R., Constantin, T., Foeldvari, I., Vojinovic, J., Chasnyk, V. G., Dehoorne, J., Panaviene, V., Susic, G., Stanevica, V., Kobusinska, K., Zuber, Z., Mouy, R., Rumba-Rozenfelde, I., Breda, L., Dolezalova, P., Job-Deslandre, C., Wulffraat, N., Alvarez, D., Zang, C., Wajdula, J., Woodworth, D., Vlahos, B., Martini, A. & Ruperto, N. 2014. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Annals of the rheumatic diseases*, 73, 1114–22.
43. Horneff, G., Foeldvari, I., Minden, K., Trauzeddel, R., Kümmerle-Deschner, J. B., Tenbrock, K., Ganser, G. & Huppertz, H. I. 2015. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis:

- results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67, 2240–9.
44. Otten, M. H., Prince, F. H., Ten Cate, R., van Rossum, M. A., Twilt, M., Hoppenreijds, E. P., Koopman-Keemink, Y., Oranje, A. P., de Waard-van der Spek, F. B., Gorter, S. L., Armbrust, W., Dolman, K. M., Wulffraat, N. M. & van Suijlekom-Smit, L. W. 2011. Tumour necrosis factor (TNF)-blocking agents in juvenile psoriatic arthritis: are they effective? *Annals of the rheumatic diseases*, 70, 337–40.
 45. Ramanan, A. V., Dick, A. D., Jones, A. P., McKay, A., Williamson, P. R., Compeyrot-Lacassagne, S., Hardwick, B., Hickey, H., Hughes, D., Woo, P., Benton, D., Edelsten, C. & Beresford, M. W. 2017. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *The New England journal of medicine*, 376, 1637–46.
 46. Klotsche, J., Niewerth, M., Haas, J. P., Huppertz, H. I., Zink, A., Horneff, G. & Minden, K. 2016. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Annals of the rheumatic diseases*, 75, 855–61.
 47. Schmeling, H. & Horneff, G. 2005. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 44, 1008–11.
 48. Lim, L. L., Fraunfelder, F. W. & Rosenbaum, J. T. 2007. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis and rheumatism*, 56, 3248–52.
 49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB): Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: juvenile Psoriasis Arthritis, ≥ 2 Jahre).
 50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: Enthesitis-assoziierte Arthritis).
 51. Momah, T. & Ray, L. 2019. Juvenile idiopathic arthritis: Old disease, new tactics. *The Journal of family practice*, 68, E8–e13.
 52. Glerup, M., Herlin, T. & Twilt, M. 2017. Clinical Outcome and Long-term Remission in JIA. *Current rheumatology reports*, 19, 75.
 53. Giancane, G., Muratore, V., Marzetti, V., Quilis, N., Benavente, B. S., Bagnasco, F., Alongi, A., Civino, A., Quartulli, L., Consolaro, A. & Ravelli, A. 2019. Disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis: methotrexate era versus biologic era. *Arthritis research & therapy*, 21, 168.

54. Minden, K., Horneff, G., Niewerth, M., Seipelt, E., Aringer, M., Aries, P., Foeldvari, I., Haas, J. P., Klein, A., Tatsis, S., Tenbrock, K., Zink, A. & Klotsche, J. 2019. Time of Disease-Modifying Antirheumatic Drug Start in Juvenile Idiopathic Arthritis and the Likelihood of a Drug-Free Remission in Young Adulthood. *Arthritis care & research*, 71, 471–81.
55. Eli Lilly and Company 2024. FULL CLINICAL STUDY REPORT IIF-MC-RHCG Ixekizumab (LY2439821).
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Baricitinib (Olumiant®) Lilly Deutschland GmbH Modul 3 A Juvenile idiopathische Arthritis.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: Enthesitis-assoziierte Arthritis, ≥ 2 Jahre)
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: juvenile Psoriasis Arthritis, ≥ 2 Jahre).
59. Horneff, G., Borchert, J., Heinrich, R., Kock, S., Klaus, P., Dally, H., Hagemann, C., Diesing, J. & Schönfelder, T. 2022. Incidence, prevalence, and comorbidities of juvenile idiopathic arthritis in Germany: a retrospective observational cohort health claims database study. *Pediatric rheumatology online journal*, 20, 100.
60. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. Bevölkerung kompakt (Gebietsstand 15.05.2022) - Code: 1000A-1008 - Personen: Alter (Jahresschritte).
61. Lilly Deutschland GmbH 2025. Epidemiologische Berechnungen.
62. Thierry, S., Fautrel, B., Lemelle, I. & Guillemin, F. 2014. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint bone spine*, 81, 112–7.
63. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) 2021. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen (Stand 1. Juni 2021).
64. Novartis Pharma GmbH 2022. Modul 3F - Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten ab sechs Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen - Secukinumab (Cosentyx®).
65. Novartis Pharma GmbH 2022. Modul 3G - Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab sechs Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf

eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen - Secukinumab (Cosentyx®).

66. Pfizer Pharma GmbH 2021. Modul 3A - Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis und der juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben - Tofacitinib (XELJANZ®).
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2023. Allgemeine Methoden Version 7.0.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-106/2024-B-107.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF-Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis, und juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre) vom 03.03.2022.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: Juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 6 Jahre) vom 05.01.2023.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: Enthesitis assoziierte Arthritis, ≥ 6 Jahre) vom 05.01.2023.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

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

Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ixekizumab	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	Alle 4 Wochen	13	1	13
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a				
Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie					
Methotrexat	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	kontinuierlich, 1 × alle 7 Tage	52,1	1	52,1
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	kontinuierlich, 1 × alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Baricitinib	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	1 x täglich	365	1	365
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a				
Etanercept	Patienten ab 12 Jahren mit EAA ^a	kontinuierlich, 2 × in 7 Tagen oder kontinuierlich, 1 × in 7 Tagen	104,3 oder 52,1	1	104,3 oder 52,1
	Patienten ab 12 Jahren mit JPsA ^a				
Secukinumab	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	kontinuierlich, 1 × monatlich	12	1	12
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a				
Tofacitinib	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a	2 × täglich oder 1 × täglich	365	1	365
Abkürzungen: EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; KG: Körpergewicht. a: die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Initiale Induktionsschemata bleiben generell für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ixekizumab wird in der Erhaltungsdosis einmal alle 4 Wochen angewendet [1].

Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Methotrexat

Methotrexat wird einmal wöchentlich eingenommen [2].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adalimumab

Adalimumab wird jede zweite Woche subkutan injiziert [3; 4].

Baricitinib

Baricitinib wird einmal täglich als Tablette oral eingenommen [5].

Etanercept

Etanercept wird als eine zweimal wöchentliche subkutane Injektion mit einem Zeitabstand von drei bis vier Tagen zwischen den einzelnen Etanercept-Injektionen oder einmal wöchentlich verabreicht [6; 7].

Secukinumab

Secukinumab wird in der Erhaltungsdosis einmal monatlich als subkutane Injektion verabreicht [8; 9].

Tofacitinib

Tofacitinib wird zweimal täglich mit einer Lösung zum Einnehmen oder zweimal täglich mit einer Filmtablette gegeben [10; 11].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen

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

Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixekizumab	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	13	25 – 50 kg KG: 40 mg	25 – 50 kg KG: 520 mg
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a		ab 50 kg KG: 80 mg	ab 50 kg KG: 1.040 mg
Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie				
Methotrexat	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	52,1	10 – 15 mg/kg KOF	521 mg – 1.433 mg
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a		9,0 mg – 27,15 mg (als Berechnungsgrundlage wurden 10 mg - 27,5 mg verwendet)	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	26,1	10 – < 30 kg KG: 20 mg	10 – < 30 kg KG: 522 mg
			Ab 30 kg KG:	Ab 30 kg KG: 1.044 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			40 mg	
Baricitinib	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	365	10 – < 30 kg KG: 2 mg	10 – < 30 kg KG: 730 mg
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a		Ab 30 kg KG: 4 mg	Ab 30 kg KG: 1.460 mg
Etanercept	Patienten ab 12 Jahren mit EAA ^a	104,3 oder 52,1	0,4-0,8 mg/kg KG 18,84 mg – 50,00 mg ^b	2.086 mg – 2.605 mg
	Patienten ab 12 Jahren mit JPsA ^a		(als Berechnungsgrundlage wurden 20 mg – 50 mg verwendet)	
Secukinumab	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	12	< 50 kg KG: 75 mg	< 50 kg KG: 900 mg
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a		Ab 50 kg KG: 150 mg	Ab 50 kg KG: 1.800 mg
Tofacitinib	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a	365	20 bis 40 kg KG: 2 × 4 mg	20 bis 40 kg KG: 2.920 mg
			Ab 40 kg KG: 2 × 5 mg	Ab 40 kg KG: 3.650 mg
Abkürzungen: EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche. a: die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben. b: Die maximale Tagesdosis Etanercept beträgt bei einmaliger wöchentlicher Gabe 50 mg, bei zweimaliger wöchentlicher Gabe 25 mg.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ (durchschnittliches Körpergewicht von 6-Jährigen mit 23,6 kg und 12-Jährigen (relevant bei Etanercept) mit 47,1 kg, sowie einer Körpergröße von 6-Jährigen mit 1,22 m) zugrunde gelegt. Hieraus berechnet sich für 6-Jährige eine Körperoberfläche von 0,9 m² (Berechnung nach Du Bois 1916). Der „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ wurde für die 17-Jährigen zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 67 kg, durchschnittliche Körpergröße: 1,74 m). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,81 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) [12].

Zu bewertendes Arzneimittel

Ixekizumab

Für Patienten zwischen 25 und 50 kg KG beträgt die Dosierung in der Erhaltungsdosis für Ixekizumab 40 mg alle 4 Wochen. Für Patienten über 50 kg KG beträgt die Dosierung in der Erhaltungsdosis für Ixekizumab 80 mg alle 4 Wochen [1].

Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Methotrexat

Die empfohlene Dosis von Methotrexat beträgt 10 bis 15 mg/m² Körperoberfläche (KOF)/Woche. Für die Untergrenze ergibt sich bei einmal wöchentlicher Anwendung basierend auf einer Dosis von 10 mg/m² KOF und einer mittleren KOF für Kinder in der Altersgruppe von 6 Jahren von 0,9 m² ein Verbrauch pro Anwendung von 9,0 mg bzw. von 10 mg durch Verwendung der 10 mg Tablette, die als Berechnungsgrundlage dient. Der Jahresverbrauch beträgt somit 521 mg. Für die Obergrenze ergibt sich bei einmal wöchentlicher Anwendung basierend auf einer Dosis von 15 mg/m² KOF und einer mittleren KOF für Jugendliche in der Altersgruppe von 17 Jahren von 1,81 m² ein Verbrauch pro Anwendung von 27,15 mg bzw. von 27,5 mg durch Verwendung der 20 mg und 7,5 mg Tabletten, die als Berechnungsgrundlagen dienen. Der Jahresverbrauch beträgt somit 1.433 mg [2].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adalimumab

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht von 10 bis < 30 kg Körpergewicht werden 20 mg jede zweite Woche, bei Patienten mit einem Gewicht \geq 30 kg 40 mg jede zweite Woche

verabreicht. Der Jahresverbrauch beträgt in Abhängigkeit des Körpergewichts der Patienten somit zwischen 522 und 1.044 mg [3; 4].

Baricitinib

Die empfohlene Dosis für Baricitinib beträgt 4 mg einmal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht ab 30 kg. Für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 bis unter 30 kg beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich. Der Jahresverbrauch beträgt in Abhängigkeit des Körpergewichts der Patienten somit zwischen 730 mg und 1.460 mg.

Etanercept

Die empfohlene Dosis von Etanercept beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht (Maximaldosis: 25 mg/Dosis) oder 0,8 mg/kg Körpergewicht (Maximaldosis: 50 mg/Dosis), verabreicht zweimal wöchentlich mit einem Zeitabstand von drei bis vier Tagen zwischen den einzelnen Etanercept-Injektionen oder einmal wöchentlich. Bei einer Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht unter Berücksichtigung eines mittleren Körpergewichts von 47,1 kg in der Altersgruppe von 12 Jahren ergibt sich eine wöchentliche Dosis von 18,84 mg, bzw. von 20 mg durch Verwurf. Bei einer Therapiedauer von 52,1 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich für den Jahresverbrauch pro Patient eine Untergrenze von 2.086 mg. Die Obergrenze bildet mit einer Therapiedauer von 52,1 Behandlungstagen pro Jahr und unter Berücksichtigung der Maximaldosis von 50 mg ein Jahresverbrauch von 2.605 mg [6; 7].

Secukinumab

Die empfohlene Dosis von Secukinumab ist abhängig vom Körpergewicht und wird in der Erhaltungsdosis als subkutane Injektion einmal monatlich verabreicht. Jede 75-mg-Dosis wird in Form einer subkutanen Injektion von 75 mg bei Patienten mit weniger als 50 kg Körpergewicht verabreicht. Jede 150-mg-Dosis wird in Form einer subkutanen Injektion von 150 mg bei Patienten über 50 kg Körpergewicht verabreicht. Der Jahresverbrauch beträgt in Abhängigkeit des Körpergewichts der Patienten somit zwischen 900 mg bis 1.800 mg [8; 9].

Tofacitinib

Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die Dosierung bei Patienten mit einem Gewicht von 20 bis < 40 kg Körpergewicht 4 mg zweimal täglich, bei Patienten mit einem Gewicht \geq 40 kg 5 mg zweimal täglich. Der Jahresverbrauch beträgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht der Patienten somit zwischen 2.920 und 3.650 mg [10; 11].

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 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

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

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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ixezumab	TALTZ® 80 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze PZN: 12143437 3.989,32 €	3.987,55 € [1,77 € ^a]
	TALTZ® 40 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze PZN: 19791599 687,25 €	685,48 € € [1,77 € ^a]
Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie^c		
Methotrexat	MTX HEXAL® 10 mg Tabletten PZN: 04939139 41,63 € ^d	39,86 € [1,77 € ^a]
	MTX HEXAL® 7,5 mg Tabletten PZN: 01315591 33,75 € ^d	31,98 € [1,77 € ^a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Adalimumab	HULIO® 20 mg/0,4 ml Injektionslösung i.e. Fertigspr. PZN: 17442110 499,99 €	471,16 € [1,77 € ^a ; 27,06 € ^b]

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	HUKYNDRA® 40 mg/0,4 ml Inj.-Lösung in Fertigspr. PZN: 17554599 2.804,97 € ^d	2.803,20 € [1,77 € ^a]
Baricitinib	OLUMIANT® 2 mg Filmtabletten PZN: 12652908 3.903,91 € OLUMIANT® 4 mg Filmtabletten PZN: 12652943 3.903,91 €	3.682,48 € [1,77 € ^a ; 219,66 € ^b] 3.682,48 € [1,77 € ^a ; 219,66 € ^b]
Etanercept	ENBREL® 10 mg f. Kinder u. Jugend. P.u. LM z.H.e.Inj.L. PZN: 09221984 194,34 € BENEPALI® 50 mg Fertigspritze mit Injektionslg. PZN: 11558047 2.548,84 € ^{d,e}	182,44 € [1,77 € ^a ; 10,13 € ^b] 2.547,07 € [1,77 € ^a]
Secukinumab	COSENTYX® 75 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze PZN: 17450121 352,09 € COSENTYX® 150 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze PZN: 10626692 4.022,03 €	350,32 € [1,77 € ^a] 4.020,26 € [1,77 € ^a]
Tofacitinib	XELJANZ® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen PZN: 17203339 791,11 € XELJANZ® 5 mg Filmtabletten PZN: 13577882 2.924,03 €	789,34 € [1,77 € ^a] 2.922,26 € [1,77 € ^a]
Abkürzungen: PZN: Pharmazentralnummer. a: Apothekenabschlag gemäß § 130 Abs. 1 SGB V. b: Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V.		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
c: Die Kombination mit MTX ist für die zVT nur bei der pJIA vorgesehen. d: Festbetrag.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preisen und Rabatten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.08.2025) entnommen.

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Brutto-Apothekenverkaufspreis (AVP) bzw. den Festbetrag abzüglich des Apothekenrabatts nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V Abs. 1 in Höhe von 1,77 € sowie des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 SGB V bzw. des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel).

Bei den angegebenen Kosten wurde die Mehrwertsteuer von 19 % zugrunde gelegt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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. Fügen Sie für jede Therapie,

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

jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-23: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixekizumab	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	-	-	-
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a			
Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ^b				
Methotrexat	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	Messung des MTX Serumspiegels (EBM 32055)	12	12
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a	Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung (EBM 32030)	12	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma (IFN-γ) Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	1 × vor Therapie	1
		Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	1 x vor Therapie	1
		HBs-Antigen (EBM 32781)	1 x vor Therapie	1
		HBs-Antikörper (EBM 32617)	1 x vor Therapie	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		HBc-Antikörper (EBM 32614)	1 x vor Therapie	1
		HBV-DNS (EBM 32817)	1 x vor Therapie	1
		Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM 32575)	12	12
		Differenzial-Blutbild (EBM 32051)	12	12
		GOT (EBM 32069)	12	12
		GPT (EBM 32070)	12	12
		Gamma-GT (EBM 32071)	12	12
		Tuberkulintestung (EBM 02200)	1 x vor Therapie	1
		Hautuntersuchungen (EBM 01745)	1 x pro Jahr	1
Baricitinib	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	Quantitative Bestimmung einer in vitro IFN- γ Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	1 x vor Therapie	1
	Patienten ab 6 Jahren mit JPSA ^a	Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	1 x vor Therapie	1
		HBs-Antigen (EBM 32781)	1 x vor Therapie	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		HBs-Antikörper (EBM 32617)	1 x vor Therapie	1
		HBc-Antikörper (EBM 32614)	1 x vor Therapie	1
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis C-Virus-RNA (EBM 32823)	1 x vor Therapie	1
Etanercept	Patienten ab 12 Jahren mit EAA ^a	Quantitative Bestimmung einer in vitro IFN- γ Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	1 × vor Therapie	1
	Patienten ab 12 Jahren mit JPsA ^a	Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	1 x vor Therapie	1
		HBs-Antigen (EBM 32781)	1 x vor Therapie	1
		HBs-Antikörper (EBM 32617)	1 x vor Therapie	1
		HBc-Antikörper (EBM 32614)	1 x vor Therapie	1
		HBV-DNS (EBM 32817)	12	12
		Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM 32575)	12	12
		Differenzial-Blutbild (EBM 32051)	12	12
		GOT	12	12

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		(EBM 32069)		
		GPT (EBM 32070)	12	12
		Gamma-GT (EBM 32071)	12	12
Secukinumab	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	-	-	-
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a			
Tofacitinib	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a	Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma (IFN-γ) Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	1 x vor Therapie	1
		Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	1 x vor Therapie	1
		HBs-Antigen (EBM 32781)	1 x vor Therapie	1
		HBs-Antikörper (EBM 32617)	1 x vor Therapie	1
		HBc-Antikörper (EBM 32614)	1 x vor Therapie	1
		HBV-DNS (EBM 32817)	1 x vor Therapie	1
		Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM 32575)	12	12

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Differenzial-Blutbild (EBM 32051)	12	12
		GOT (EBM 32069)	12	12
		GPT (EBM 32070)	12	12
		Gamma-GT (EBM 32071)	12	12
		Tuberkulintestung (EBM 02200)	1 x vor Therapie	1
		Hautuntersuchungen (EBM 01745)	1 x pro Jahr	1
<p>Abkürzungen: BCG: Bacillus Calmette-Guérin; bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; CFP-10: 10-kDa culture filtrate protein; DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ESAT-6: early secreted antigenic target 6-kDa; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV-DNS: Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure; HIV: humanes Immundefizienzvirus; IFN-γ: Interferon gamma; JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>b: Die Kombination mit MTX ist für die zVT nur bei der pJIA vorgesehen.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ixekizumab

Für Ixekizumab fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie***Methotrexat***

Gemäß Fachinformation müssen die Patienten während einer Methotrexat-Behandlung engmaschig beobachtet werden, einschließlich adäquater Hydratation, Urinalkalisierung sowie Messungen des MTX-Spiegels im Serum. Dementsprechend werden hierfür jeweils 12 Untersuchungen pro Jahr angesetzt [2].

Adalimumab

Vor Beginn einer Therapie mit Adalimumab sollte sowohl ein Test auf eine inaktive/aktive Tuberkulose (TB) als auch ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien erfolgen. Hierfür fallen Kosten für einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN- γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex [außer BCG] sowie Tuberkulintestung) und für eine Thorax-Röntgenaufnahme an. Zur Abklärung einer Virushepatitis sind die Kosten für die Untersuchung von Hepatitis-B-Surface (HBs)-Antigen, HBs-Antikörpern, HBc-Antikörpern und von HBV-DNS relevant. Diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen nur einmal zu Behandlungsbeginn an. Zu Behandlungsbeginn ist ebenfalls eine Hautuntersuchung vorgesehen, die ab Beginn der Behandlung regelmäßig einmal pro Jahr durchzuführen ist. Als weitere regelmäßige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (d. h. jeweils 12 Untersuchungen pro Jahr) sind Patienten im Hinblick auf ggf. auftretende Infektionen zu überwachen. Hierzu zählt neben der Anfertigung eines Differenzialblutbildes die Messung von GOT, GPT sowie Gamma-GT und HIV-Antikörpern [3; 4].

Baricitinib

Vor Beginn einer Baricitinib-Therapie sollte sowohl ein Test auf eine inaktive/aktive TB als auch ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien erfolgen [5]. Hierfür fallen Kosten für einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex [außer Bacillus Calmette-Guérin (BCG)]) und für eine Thoraxröntgenaufnahme an. Zur Abklärung einer Virushepatitis sind die Kosten für die Untersuchung von HBs-Antigen, HBs-Antikörpern, Hepatitis-B-Core (HBc)-Antikörpern und von Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure (HBV-DNS) relevant. Die einzelnen Leistungen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Baricitinib fallen nur einmal zu Behandlungsbeginn an [5].

Etanercept

Vor Beginn einer Therapie mit Etanercept sollte sowohl ein Test auf eine inaktive/aktive TB als auch ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien erfolgen. Hierfür fallen Kosten für einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN- γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium

tuberculosis-complex [außer BCG]) und für eine Thorax-Röntgenaufnahme an. Zur Abklärung einer Virushepatitis sind die Kosten für die Untersuchung von HBs-Antigen, HBs-Antikörpern, HBc-Antikörpern und von HBV-DNS relevant. Diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen nur einmal zu Behandlungsbeginn an. Als weitere regelmäßige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (d. h. jeweils 12 Untersuchungen pro Jahr) sind Patienten im Hinblick auf ggf. auftretende Infektionen zu überwachen. Hierzu zählt neben der Anfertigung eines Differenzialblutbildes die Messung von GOT, GPT sowie Gamma-GT und HIV-Antikörpern [6; 7].

Tofacitinib

Vor Beginn einer Therapie mit Tofacitinib sollte sowohl ein Test auf eine inaktive/aktive TB als auch ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien erfolgen. Hierfür fallen Kosten für einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN- γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex [außer BCG]) und für eine Thorax-Röntgenaufnahme an. Zur Abklärung einer Virushepatitis listet der G-BA die Kosten für die Untersuchung von HBs-Antigen, HBs-Antikörpern, HBc-Antikörpern und von HBV-DNS auf. Diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen nur einmal zu Behandlungsbeginn an. Als weitere regelmäßige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (d. h. jeweils 12 Untersuchungen pro Jahr) sind Patienten im Hinblick auf ggf. auftretende Infektionen zu überwachen. Hierzu zählt neben der Anfertigung eines Differenzialblutbildes die Messung von GOT, GPT sowie Gamma-GT und HIV-Antikörpern [10; 11].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Hautuntersuchungen (EBM 01745)	30,36 €
Tuberkulintestung (EBM 02200)	1,12 €
Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation (EBM 32030)	0,50 €
Differenzial-Blutbild (EBM 32051)	0,40 €
Messung des MTX Serumspiegels (EBM 32055)	1,99 €
GOT (EBM 32069)	0,25 €
GPT (EBM 32070)	0,25 €
Gamma-GT (EBM 32071)	0,25 €
Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM 32575)	4,09 €
HBc-Antikörper (EBM 32614)	5,43 €
HBs-Antikörper (EBM 32617)	5,06 €
Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	53,36 €
HBs-Antigen (EBM 32781)	5,06 €
HBV-DNS (EBM 32817)	82,34 €
Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	18,09 €
Abkürzungen: BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: 10-kDa culture filtrate protein; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ESAT-6: early secreted antigenic target 6-kDa; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV-DNS: Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure; HIV: humanes Immundefizienzvirus; MTX: Methotrexat.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Angaben der jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Kostenangaben ergeben sich aus dem EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab)-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: 3. Quartal 2025 [13]).

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-25: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ixekizumab	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	-	-
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a		
Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ^d			
Methotrexat	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	Messung des MTX Serumspiegels (EBM 32055)	23,88 €
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a	Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung (EBM 32030)	6,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	Quantitative Bestimmung einer in vitro IFN-γ Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	53,36 € (nur Jahr 1)
		Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	18,09 € (nur Jahr 1)
		HBs-Antigen (EBM 32781)	5,06 € (nur Jahr 1)
		HBs-Antikörper (EBM 32617)	5,06 € (nur Jahr 1)
		HBc-Antikörper (EBM 32614)	5,43 € (nur Jahr 1)
		HBV-DNS (EBM 32817)	82,34 € (nur Jahr 1)
		Nachweis von	49,08 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM 32575)	
		Differenzial-Blutbild (EBM 32051)	4,80 €
		GOT (EBM 32069)	3,00 €
		GPT (EBM 32070)	3,00 €
		Gamma-GT (EBM 32071)	3,00 €
		Tuberkulintestung (EBM 02200)	1,12 € (nur Jahr 1)
		Hautuntersuchungen (EBM 01745)	31,36 €
Baricitinib	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	Quantitative Bestimmung einer in vitro IFN- γ Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	53,36 € (nur Jahr 1)
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a	Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	18,09 € (nur Jahr 1)
		HBs-Antigen (EBM 32781)	5,06 € (nur Jahr 1)
		HBs-Antikörper (EBM 32617)	5,06 € (nur Jahr 1)
		HBc-Antikörper (EBM 32614)	5,43 € (nur Jahr 1)
		HBV-DNS (EBM 32823)	82,34 € (nur Jahr 1)
Etanercept	Patienten ab 12 Jahren mit EAA ^a	Quantitative Bestimmung einer in vitro IFN- γ Freisetzung	53,36 € (nur Jahr 1)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	Patienten ab 12 Jahren mit JPsA ^a	nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	
		Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	18,09 € (nur Jahr 1)
		HBs-Antigen (EBM 32781)	5,06 € (nur Jahr 1)
		HBs-Antikörper (EBM 32617)	5,06 € (nur Jahr 1)
		HBc-Antikörper (EBM 32614)	5,43 € (nur Jahr 1)
		HBV-DNS (EBM 32817)	82,34 € (nur Jahr 1)
		Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM 32575)	49,08 €
		Differenzial-Blutbild (EBM 32051)	4,80 €
		GOT (EBM 32069)	3,00 €
		GPT (EBM 32070)	3,00 €
		Gamma-GT (EBM 32071)	3,00 €
Secukinumab	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^a	-	-
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a		
Tofacitinib	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^a	Quantitative Bestimmung einer in vitro IFN- γ Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens	53,36 € (nur Jahr 1)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	
		Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	18,09 € (nur Jahr 1)
		HBs-Antigen (EBM 32781)	5,06 € (nur Jahr 1)
		HBs-Antikörper (EBM 32617)	5,06 € (nur Jahr 1)
		HBc-Antikörper (EBM 32614)	5,43 € (nur Jahr 1)
		HBV-DNS (EBM 32817)	82,34 € (nur Jahr 1)
		Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM 32575)	49,08 €
		Differenzial-Blutbild (EBM 32051)	4,80 €
		GOT (EBM 32069)	3,00 €
		GPT (EBM 32070)	3,00 €
		Gamma-GT (EBM 32071)	3,00 €
		Tuberkulintestung (EBM 02200)	1,12 € (nur Jahr 1)
		Hautuntersuchungen (EBM 01745)	31,36 €
<p>Abkürzungen: BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: 10-kDa culture filtrate protein; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ESAT-6: early secreted antigenic target 6-kDa; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV-DNS: Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure; HIV: humanes Immundefizienzvirus; IFN-γ: Interferon gamma; JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat.</p> <p>a: die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ixekizumab	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^b	8.911,24 € - 17.279,38 €	Keine	Keine	8.911,24 € - 17.279,38 €
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsa ^b				
Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie					
Methotrexat	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^b	69,22 € - 193,99 €	29,88 €	Keine	99,10 € - 223,87 €
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsa ^b				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^b	6.148,64 € - 12.193,92 €	94,24 €	Keine	6.242,89 € - 12.288,16 €
Baricitinib	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^{ab}	13.715,36 €	Keine	Keine	13.715,36€
	Patienten ab 6 Jahren mit				

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	JPsA ^b				
Etanercept	Patienten ab 12 Jahren mit EAA ^b	9.514,25 € - 11.058,53 €	62,88 €	Keine	9.577,13 € - 11.121,41 €
	Patienten ab 12 Jahren mit JPsA ^b				
Secukinumab	Patienten ab 6 Jahren mit EAA ^b	4.203,84 € - 8.040,52 €	Keine	Keine	4.203,84 € - 8.040,52 €
	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^b				
Tofacitinib	Patienten ab 6 Jahren mit JPsA ^b	9.603,64 € - 11.721,15 €	94,24 €	Keine	9.697,88 € - 11.815,39 €
Abkürzungen: EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis. a: es werden nur die zusätzlichen GKV-Kosten für die Regelversorgung berücksichtigt. b: die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben.					

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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kontraindikationen außer einer möglichen Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder den Hilfsstoffen sowie klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive TB) sind bei Ixekizumab derzeit nicht bekannt. Daher ist Ixekizumab prinzipiell für alle Patienten im Anwendungsgebiet geeignet. Etwaige Einschränkungen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Aufgrund der aktuellen medizinischen Weiterentwicklung im Bereich der JIA und der derzeit teils unklaren Relevanz anderer, ebenfalls erst kürzlich zugelassener systemischer Therapieoptionen in der klinischen Praxis, sind Versorgungsanteile für Ixekizumab allerdings nicht realistisch zu schätzen.

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

Da die Jahrestherapiekosten nur auf Ebene des individuellen Patienten angegeben werden, sind hier keine Änderungen zu erwarten.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 zum Behandlungsmodus, Anzahl und Dauer der Behandlungen sowie die Dosierungen der einzelnen Wirkstoffe wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Der Jahresverbrauch wurde ebenfalls auf Basis der Angaben der Fachinformationen berechnet.

Die Berechnung der Kosten für die einzelnen Wirkstoffe beruhen auf dem jeweiligen AVP, der der Lauer-Taxe entnommen wurde, und den Rabatten gemäß der §§ 130, 130a Abs. 1 und 130a Abs. 3b SGB V. Die Angaben zur Packungsgröße entstammen ebenso der Lauer-Taxe.

Für die Angaben der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden ebenfalls die jeweiligen Fachinformationen herangezogen. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem 3. Quartal des EBM-Katalogs sowie der Hilfstaxe.

Die Kosten werden in einer separaten Excel detailliert aufgeschlüsselt [14].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lilly Deutschland GmbH 2025. Fachinfo - Ixekizumab - Taltz® 80 mg Injektionslösung im Fertigpen / Taltz® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand: August 2025.
2. Hexal AG 2024. Fachinformation - MTX HEXAL® 10 mg Tabletten (Stand: Oktober 2024).
3. STADA Arzneimittel AG 2024. Fachinformation - Hukyndra® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Dezember 2024).
4. Biocon Biologics Germany GmbH 2024. Fachinformation - Hulio 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Oktober 2024).
5. Lilly Deutschland GmbH 2023. Fachinformation - Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2023).
6. Pfizer Europe MA EEIG 2025. Fachinformation - Enbrel® 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (Stand: Mai 2025).
7. Biogen GmbH 2024. Fachinformation - Benepali 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: August 2024).
8. Novartis Pharma GmbH 2025. Fachinformation - Cosentyx® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Februar 2025).
9. Novartis Pharma GmbH 2025. Fachinformation - Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Februar 2025).
10. Pfizer Europe MA EEIG 2025. Fachinformation - XELJANZ® 1mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: Februar 2025).
11. Pfizer Europe MA EEIG 2025. Fachinformation - XELJANZ® 5 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2025).

12. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2017. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht.
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2025.
14. Lilly Deutschland GmbH 2025. Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien.

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.

Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der hierfür angezeigten Erkrankungen Erfahrung hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen mittels subkutaner Injektion ergibt sich aus den folgenden Gewichtsklassen:

Körpergewicht – Kinder und Jugendliche	Empfohlene Initialdosis (Woche 0)	Empfohlene Erhaltungsdosis alle 4 Wochen (Q4W)
über 50 kg	160 mg (zwei 80 mg Injektionen)	80 mg
25 bis 50 kg	80 mg	40 mg

Kindern und Jugendlichen mit einer verordneten Dosis von 80 mg kann Ixekizumab direkt per Fertigspritze verabreicht werden.

Falls die 40 mg Fertigspritze nicht verfügbar ist, müssen Dosen unter 80 mg durch medizinisches Fachpersonal zubereitet werden.

Ixekizumab wird für Kinder mit einem Körpergewicht unter 25 kg nicht empfohlen. Das Körpergewicht des Kindes muss dokumentiert und regelmäßig vor der Dosierung überprüft werden.

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen nicht auf die Behandlung angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

Art der Anwendung

Ixekizumab wird als subkutane Injektion verabreicht. Die Injektionsstellen sollten abgewechselt werden. Wenn möglich, sollten Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden. Die Lösung (Spritze) darf nicht geschüttelt werden.

Nach einer entsprechenden Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten Ixekizumab selbst injizieren, wenn ein Arzt dies als angebracht empfindet. Der Arzt sollte jedoch angemessene Nachkontrollen der Patienten sicherstellen. Umfassende Informationen zur Anwendung sind in der Gebrauchsinformation und Bedienungsanleitung enthalten.

Falls die 40 mg Fertigspritze nicht verfügbar ist, sollen Dosen unter 80 mg, welche eine Zubereitung der Einzeldosis benötigen, nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

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

Ixekizumab sollte mit Vorsicht bei Patienten mit klinisch relevanten chronischen Infektionen oder einer Vorgeschichte mit wiederkehrenden Infektionen angewendet werden. Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Falls sich eine Infektion entwickelt, sollte der Patient sorgfältig überwacht werden. Die Behandlung mit Ixekizumab ist zu unterbrechen, falls der Patient auf eine Standardtherapie nicht anspricht oder falls die Infektion schwerwiegend wird. Ixekizumab sollte nicht erneut verabreicht werden, bis die Infektion ausgeheilt ist.

Ixekizumab darf Patienten mit aktiver TB nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit latenter TB sollte vor Behandlungsbeginn mit Ixekizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Überempfindlichkeit

Falls eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, soll die Verabreichung von Ixekizumab sofort unterbrochen und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Entzündliche Darmerkrankung (einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

Ixekizumab wird für Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung oder eine Exazerbation einer bereits existierenden entzündlichen Darmerkrankung entwickelt, soll Ixekizumab abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Impfungen

Ixekizumab sollte nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen angewendet werden. Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Lebendimpfstoffe vor. Zum Ansprechen auf inaktivierte Impfstoffe stehen unzureichende Daten zur Verfügung.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und für mindestens 10 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Ixekizumab während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

Stillzeit

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob entweder das Stillen oder die Behandlung mit Ixekizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Überdosierung

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

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 weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten 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.

Ixekizumab ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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 weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten 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

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

Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im EU-Risk-Management-Plan [1] wurden folgende Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen:

Der Zulassungsinhaber (MAH, Marketing Authorization Holder) führt die notwendigen, im vereinbarten Risk Management Plan (RMP) beschriebenen und in der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)	Routinemäßige Risikominimierung Maßnahmen: Fachinformation Abschnitt 4.4 Fachinformation Abschnitt 4.8 Zusätzliche Risikominimierung Maßnahmen: Keine vorgeschlagen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: Spontanes Follow-up-Formular Allgemein Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie IIF-MC-RHBT: Eine prospektive Beobachtungsstudie zur Bewertung der Langzeitsicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu anderen Therapien, die bei der Behandlung von Erwachsenen mit

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		<p>mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (kann psoriatische Arthritis einschließen) im Rahmen der klinischen Routineversorgung eingesetzt werden (abschließender Studienbericht bis zum 31. Mai 2030)</p> <p>Studie I1F-MC-B015: beobachtende Sicherheitsstudie nach dem Inverkehrbringen von Ixekizumab und anderen systemischen und nicht-systemischen Behandlungen für pädiatrische Psoriasis (abschließender Studienbericht bis zum 30. April 2026)</p>
Schwere Infektionen	<p>Routinemäßige Risikominimierung</p> <p>Maßnahmen:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.3</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Zusätzliche Risikominimierung</p> <p>Maßnahmen: Keine vorgeschlagen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung:</p> <p>Spontanes Follow-up Formular nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candida-Infektion • Extrapulmonaler Tuberkulose • Herpes Zoster • Pneumonie • Pulmonaler Tuberkulose • Tinea-Infektion • Nicht-spezifischer Infektion • Viraler Reaktivierung <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Studie I1F-MC-RHBT: eine prospektive Beobachtungsstudie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu anderen Therapien bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (kann psoriatische Arthritis einschließen) im Rahmen der klinischen Routineversorgung (abschließender Studienbericht fällig 31. Mai 2030).</p> <p>Studie I1F-MC-B015: beobachtende Post-Marketing Studie zur Sicherheit von Ixekizumab und anderen systemischen und nicht-systemischen Behandlungen für pädiatrische Psoriasis (abschließender Studienbericht fällig 30 April 2026).</p>
Schwerwiegende unerwünschte zerebrokardiovaskuläre Ereignisse	<p>Routinemäßige Risikominimierung</p> <p>Maßnahmen: Keine vorgeschlagen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung:</p> <p>Spontanes Follow-up Formular nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzerkrankungen • Zerebrovaskulärem Unfall

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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Zusätzliche Risikominimierung Maßnahmen: Keine vorgeschlagen	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie IIF-MC-RHBT: eine prospektive Beobachtungsstudie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu anderen Therapien bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (kann psoriatische Arthritis einschließen) im Rahmen der klinischen Routineversorgung (abschließender Studienbericht fällig 31. Mai 2030).
Malignität	Routinemäßige Risikominimierung Maßnahmen: Keine vorgeschlagen Zusätzliche Risikominimierung Maßnahmen: Keine vorgeschlagen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung: Spontanes Follow-up Formular nach Krebs Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie IIF-MC-RHBT: eine prospektive Beobachtungsstudie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu anderen Therapien bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (kann psoriatische Arthritis einschließen) im Rahmen der klinischen Routineversorgung (abschließender Studienbericht fällig 31. Mai 2030).
Langfristige Sicherheit bei Erwachsenen (z. B. Ereignisse mit geringer Häufigkeit und/oder langer Latenz)	Routinemäßige Risikominimierung Maßnahmen: Keine vorgeschlagen Zusätzliche Risikominimierung Maßnahmen: Keine vorgeschlagen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung: Spontanes Follow-up Formular bei: <ul style="list-style-type: none"> • Krebs • Herzerkrankungen • Zerebrovaskulärem Unfall Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie IIF-MC-RHBT: eine prospektive Beobachtungsstudie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu anderen Therapien bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (kann psoriatische Arthritis einschließen) im Rahmen der klinischen Routineversorgung (abschließender Studienbericht fällig 31. Mai 2030).
Anwendung bei sehr alten Menschen (≥75 Jahre)	Routinemäßige Risikominimierung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung: Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Maßnahmen: Fachinformation Abschnitt 5.2</p> <p>Zusätzliche Risikominimierung Maßnahmen: Keine vorgeschlagen</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie IIF-MC-RHBT: eine prospektive Beobachtungsstudie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu anderen Therapien bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (kann psoriatische Arthritis einschließen) im Rahmen der klinischen Routineversorgung (abschließender Studienbericht fällig 31. Mai 2030).</p>
Langzeitsicherheit in der Pädiatrie	<p>Routinemäßige Risikominimierung Maßnahmen: Fachinformation Abschnitt 4.2</p> <p>Zusätzliche Risikominimierung Maßnahmen: Keine vorgeschlagen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie IIF-MC-B015: beobachtende Post-Marketing Studie zur Sicherheit von Ixekizumab und anderen systemischen und nicht-systemischen Behandlungen für pädiatrische Psoriasis (abschließender Studienbericht fällig 30 April 2026)</p> <p>Die Studie IIF-MC-RHCG läuft und hat eine Long Term Extension Periode von bis zu 5 Jahren mit dem Ziel, die langfristige Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ixekizumab bei Kindern mit den JIA-Subtypen EAA und JPsA.</p>
Anwendung bei Patienten mit aktiven Infektionen	<p>Routinemäßige Risikominimierung Maßnahmen: Fachinformation Abschnitt 4.3 Fachinformation Abschnitt 4.4</p> <p>Zusätzliche Risikominimierung Maßnahmen: Keine vorgeschlagen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Immunantwort auf Lebendimpfungen	<p>Routinemäßige Risikominimierung Maßnahmen: Fachinformation Abschnitt 4.4 Fachinformation Abschnitt 5.1</p> <p>Zusätzliche Risikominimierung</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Maßnahmen: Keine vorgeschlagen	
Abkürzungen: EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis.		

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

Nicht zutreffend.

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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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 in Abschnitt 3.4 gemachten Angaben wurden der Fachinformation [2] und dem RMP [1] entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly and Company 2024. EU Risk Management Plan (Version 8.1).
2. Lilly Deutschland GmbH 2025. Fachinfo - Ixekizumab - Taltz® 80 mg Injektionslösung im Fertigpen / Taltz® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand: August 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-10 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, 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 3-10 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-29: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nr.	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufende n Studien: Datum LPI/LPF V	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfung steil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfung steil-nehmer an deutsche n Prüf-stellen
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

Da Ixekizumab vor dem 1. Januar 2025 in Deutschland in Verkehr gebracht wurde, treffen die Anforderungen des SGB V §35a Absatz 3 Satz 5 zur Angabe der Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Studienzentren nicht zu.

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.