

Kosten-Nutzen-Bewertung der Therapie mit Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren bei
ankylosierender Spondylitis

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Uhrmann, Matthias Fritz
aus Schweinfurt

Gießen, 2017

Justus-Liebig Universität Gießen
Professur für Int. Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin
Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim
Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange

Gutachter: Prof. Dr. Uwe Lange

Gutachter: Prof. Dr. Christian Gissel

Tag der Disputation: 04.12.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung und Ziel der Arbeit	1
2. Einleitung	3
2.1. Einordnung und Epidemiologie	3
2.2. Klinische Manifestationen	4
2.3. Krankheitsätiologie und Histopathologie	5
2.4. Diagnostik, Diagnosestellung und Krankheitsprognose	6
2.5. Therapieoptionen	9
2.6. Therapie mit Biologika und Einsatz von Infliximab-Biosimilars	12
3. Material und Methoden	15
3.1. Implementierung des GISAM	15
3.1.1. Technische Umsetzung und Modellannahmen.....	15
3.1.2. Monitoring von Krankheitsaktivität und Behandlungserfolg	18
3.1.3. Bewertung von direkten und indirekten Kosten	21
3.2. Daten des GISAM.....	21
3.2.1. Patientendaten.....	21
3.2.2. Effektivitätsdaten	27
3.2.3. Kostendaten.....	28
4. Ergebnisse	32
4.1. Ergebnisse des Basecase-Szenarios	32
4.2. Sensitivitätsanalysen	37
5. Diskussion	42
5.1. Ergebnisdiskussion.....	42
5.2. Diskussion des Modells	46

6. Zusammenfassung	56
7. Abkürzungsverzeichnis	58
8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	60
9. Literaturverzeichnis	61
10. Publikationsverzeichnis	75
11. Ehrenwörtliche Erklärung.....	76
12. Danksagung	77
13. Tabellarischer Lebenslauf	78

1. Einführung und Ziel der Arbeit

Seit vielen Jahren sind Biologika die Arzneimittel mit den höchsten Kosten in Deutschland. Mit weitem Abstand stehen Immunsuppressiva an der Spitze der umsatzstärksten Arzneimittel mit Nettokosten von 3,57 Milliarden Euro im Jahr 2015 [143]. Kostenintensiv sind vor allem Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren (TNF-Blocker). Der TNF-Blocker Adalimumab (Humira®) ist das Arzneimittel mit dem höchsten Umsatz in Deutschland; bei Nettokosten von 859 Millionen Euro weist es einen stetigen Verordnungszuwachs auf mit 14,4 Millionen definierten Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) im Jahr 2015. Zweitumsatzstärkster TNF-Blocker ist Etanercept (Enbrel®) mit 8,6 Millionen DDD, gefolgt von Infliximab (Remicade®) mit 7,0 Millionen DDD [143].

Den hohen Kosten stehen Erfolge durch die Therapie gegenüber, die mit TNF-Blockern ermöglicht wurden. Bei der ankylosierenden Spondylitis und zahlreichen anderen rheumatischen Erkrankungen eröffnete sich mit Zulassung der TNF-Blocker eine Behandlungsoption, die Patienten große Fortschritte in der Therapie brachte [62, 104, 127, 157]. Die ankylosierende Spondylitis (AS) ist eine rheumatische Erkrankung, die zur Versteifung und Deformierung des Achsenskeletts führt. Fundament jedes therapeutischen Vorgehens ist die physikalische Medizin, vor allem mit regelmäßigen Bewegungsübungen und Patientenschulung [29, 157]. In der Vergangenheit war physikalische Therapie der einzige adäquate Behandlungsansatz. Medikamentöse Standardbehandlung war lediglich die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Erst mit der Entwicklung von TNF-Blockern konnte vielen Patienten eine begleitende, medikamentöse Therapie angeboten werden, die auch Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat.

Ohne adäquate Therapie kommt es im Krankheitsverlauf neben der Störung von Körperfunktionen und -strukturen auch zur Einschränkung von Aktivität und Partizipation. Regelmäßig ist bei Patienten die Fähigkeit zur Selbstversorgung und die Mobilität verringert [103]. Aus diesem Grund sind sie auch oftmals in ihrer Erwerbstätigkeit eingeschränkt. Die Arbeitsfähigkeit hängt vor allem von Krankheitsaktivität und funktioneller Beeinträchtigung ab [82]. Eine TNF-Blocker-Therapie kann nachweislich die physische Aktivität und die Teilnahme am Arbeitsleben verbessern [135]. Für das Biologikum Infliximab wurde gezeigt, dass die Behandlung signifikant die Zeit des Arbeitsausfalls reduziert und die Produktivität erhöht [82]. Dies wurde auch für andere TNF-Blocker-Therapien belegt; gleichzeitig wurde festgestellt,

dass arbeitsunfähige AS-Patienten durch die Therapie eher wieder einen Arbeitsplatz annehmen können [95]. Volkswirtschaftlich hat die Erwerbsunfähigkeit eine besonders große Bedeutung, da die AS in der Regel im frühen Lebensalter beginnt: Typisch ist ein Krankheitsbeginn zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr [78]. Häufig äußern sich erste Symptome um das 26. Lebensjahr [25, 36].

Die Therapie mit Biologika führt zur Verbesserung der Lebensqualität und zu volkswirtschaftlicher Entlastung durch den längeren Erhalt der Erwerbsfähigkeit. Dies steht aus gesundheitsökonomischer Sicht den hohen Medikamentenkosten gegenüber. Sie werden zum einen durch den chronischen Charakter rheumatischer Erkrankungen wie der AS verursacht, da die Indikation zur TNF-Blocker-Therapie oft lebenslang bestehen bleibt. Zum anderen sind die hohen Preise kostentreibend. Hohe gesundheitsökonomische Relevanz hat in diesem Zusammenhang die Entwicklung von Biosimilars, deren Preise im Vergleich zum Referenzprodukt niedriger sind. Mit Blick auf den Arzneimittelverordnungsreport 2016 zeigt sich deren volkswirtschaftliches Potential: Als einziger TNF-Blocker hat Infliximab (IFX) (Remicade®) eine sinkende Verordnungszahl mit 7,0 Millionen DDD im Jahr 2015, -4,1 % im Vergleich zum Vorjahr [143], was wahrscheinlich den im Jahr 2013 eingeführten IFX-Biosimilars Remsima® und Inflectra® zuzuschreiben ist.

Biosimilars sind Arzneimittel, die biotechnologisch erzeugte Proteine enthalten und einem bereits existierenden Arzneimittel ähnlich sind. Sie haben generell den selben biologischen Wirkstoff wie das Originalprodukt, allerdings können sie wegen des komplexen Aufbaus biopharmazeutischer Produkte und unterschiedlicher Herstellungsverfahren Abweichungen aufweisen [143]. Nach Ablauf des Patents von Remicade® wurden Remsima® und Inflectra® 2013 als erste Biosimilars zur Behandlung der AS und weiteren rheumatischen Krankheiten von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen [9, 64, 139, 143]. In Qualität, Effizienz und Sicherheit sind Biosimilars zum Referenzprodukt ähnlich [6], die klinische Akzeptanz ist allerdings unterschiedlich [19]. Eine abschließende Bewertung der Biosimilars hat aufgrund der Neuartigkeit noch nicht stattgefunden.

Trotz ihrer hohen gesundheitsökonomischen Relevanz und der Möglichkeit von Einsparungen wurde die Biosimilartherapie für das deutsche Gesundheitssystem noch nicht untersucht. Die angemessene gesundheitsökonomische Bewertung ist komplex: Klinische Studien, die nicht über den Lebenszeitraum der Patienten angelegt sind, können zwar den Behandlungserfolg wiedergeben, nicht aber den Verlauf der Erkrankung mit ihren ökonomischen Auswirkungen. Um die komplexen Prozesse der Realität erklärbar und darstellbar zu machen, werden in den Wirtschaftswissenschaften ökonomische Modelle benutzt. Mit dem Ziel, nur die wichtigen Variablen zu

berücksichtigen, können Kosten-Nutzwert-Verhältnisse bestimmt werden, die dann wiederum auf die Realität übertragen werden.

Ziel dieser Arbeit ist die Kosten-Nutzwert-Analyse (Cost-Utility-Analysis, CUA) der Therapie mit Biologika und Biosimilars bei der AS aus volkswirtschaftlicher Perspektive in Deutschland. Im direkten Vergleich von Biosimilars mit ihrem Referenzprodukt soll der Kosten-Nutzwert bestimmt und die Höhe des volkswirtschaftlichen Einsparpotentials ermittelt werden. Hierzu werden die IFX-Biosimilars Remsima® und Inflectra® mit dem Referenzprodukt Remicade® verglichen. Es gibt bisher kein ökonomisches Modell für die AS, das die besonderen Rahmenbedingungen Deutschlands berücksichtigt, die Empfehlungen des Instituts für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) berücksichtigt und gleichzeitig internationalen Standards der Kosten-Nutzen-Analyse entspricht. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit das „Gießen-Spondylitis-ankylosans-Modell“ (GISAM) entwickelt. Aufgrund des Krankheitscharakters und der sequenziellen Therapieabfolge bei der AS wurde es als „probabilistic individual patient sampling model“ implementiert. In der Auswertung ist es möglich, jeden Patientenpfad einzeln zu analysieren.

Das GISAM kalkuliert sowohl direkte als auch indirekte Kosten in der Analyse. Daher ist auch eine zukünftige Nutzung für weitere CUAs von Therapiemethoden bei der AS oder anderen chronisch und rezidivierend verlaufenden Krankheiten möglich.

2. Einleitung

2.1. Einordnung und Epidemiologie

Die AS ist eine chronisch-entzündlich verlaufende Erkrankung, die dem rheumatischen Formenkreis zugerechnet wird. Als Synonyme finden sich Spondylitis oder Spondylarthritis ankylosans und ankylopoetica, oder, nach ihren Erstbeschreibern, Morbus Bechterew, sowie Morbus Marie-Strümpell-Bechterew.

Spondylarthritis (SpAs) sind, neben der rheumatoiden Arthritis, die häufigsten rheumatischen Erkrankungen. In dieser Gruppe ist die AS der wichtigste Subtyp mit der höchsten Prävalenz. Zu den SpAs werden ferner die reaktive Arthritis, die Psoriasisarthritis, die undifferenzierte SpA und chronisch entzündliche Darmerkrankungen gezählt. Eine Übersicht über die Subtypen gibt Tabelle 1 [1, 30, 36, 37, 97, 142].

Tabelle 1 : Subtypen der Spondylarthritis. Nach Braun et al. [25]

Subtypen der Spondylarthritis
- Axiale SpA <ul style="list-style-type: none">• Nicht-röntgenologische axiale SpA• Ankylosierende Spondylitis
- Psoriasisarthritis
- SpA bei Psoriasis <ul style="list-style-type: none">• SAPHO-Syndrom (Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose, Osteitis)
- Periphere undifferenzierte SpA
- Reaktive Arthritis
- Arthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen <ul style="list-style-type: none">• Typ 1: Oligoarthritis (Großgelenke, untere Extremitäten, limitiert)• Typ 2: Symmetrische Polyarthritis (häufig persistierend)
- SpA bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Die Prävalenz aller SpA beträgt 0,4 %–2,0 % wobei die AS mit 0,1 %–1,4 % die am häufigsten auftretende und wichtigste SpA ist; für Deutschland beträgt deren Prävalenz 0,3–0,5 % [30, 36, 142]. Häufig beginnt die Erkrankung bereits in jungem Alter: Bei den meisten Patienten manifestiert sich die Erkrankung zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr [78]. Typisch ist der Beginn erster Symptome um das 26. Lebensjahr [25, 36]. Die Prävalenz bei unter 16-Jährigen beträgt 0,010 %–0,015 % (10–15/100.000) [86]. Männer sind etwas häufiger betroffen [25].

2.2. Klinische Manifestationen

In 70 %–80 % befällt die AS die Wirbelsäule (WS), am häufigsten die Brustwirbelsäule [25]. Leitsymptom ist der entzündliche Rückenschmerz [37], der definiert ist, wie in Tabelle 2 dargestellt.

Der Verlauf der AS ist meist sehr ungünstig, mit fortschreitenden Schäden an WS und peripheren Gelenken, bis zum Funktionsverlust. Die Krankheitsaktivität ist oft permanent [36]. Typisch ist eine Verknöcherung der Wirbelbogengelenke, Bandscheiben und Longitudinalligamente, was bei der Hälfte der Patienten [36, 145] zur Ausbildung von Syndesmophyten führt [78, 115]. Als wichtige Differenzialdiagnose

ist die diffuse idiopathische Skeletthyperostose in Betracht zu ziehen, bei der die Spondylophyten im Gegensatz zur AS grob über die Bandscheibenfächer hinausragen. Das Iliosakralgelenk (ISG) ist dagegen nur selten befallen [8]. Fakultativ befallen sind Aorta, Herz, Pleura, Darm (z.B. Colitis ulcerosa, M. Crohn), Augen (anteriore Uveitis), Haut (Psoriasis), Lunge, Nieren (Amyloidose) und periphere Gelenke [36, 107, 115, 131].

Tabelle 2: Definition des entzündlichen Rückenschmerzes. Nach Braun et al. [36] und Eckardt [61]:

Entzündlicher Rückenschmerz
- Alter <45 Jahre und Rückenschmerzen >3 Monate
- Morgensteifigkeit >30 min
- Besserung bei Bewegung, nicht in Ruhe
- Nächtliches schmerzbedingtes Erwachen
- Alternierender Gesäßschmerz
- Häufig schleichender Beginn

2.3. Krankheitsätiologie und Histopathologie

Die Krankheitsätiologie ist unklar, es lässt sich aber eine genetische Disposition vermuten: Bei eineiigen Zwillingen erkranken zu 44 %–65 % beide an einer AS, bei zweieiigen nur 12 % [63, 85]. Es ließen sich auch geschlechterspezifische Unterschiede feststellen: Männliche eineiige Zwillinge erkranken beide zu 60 % Wahrscheinlichkeit, weibliche zu 25 % [85]. Bei Verwandten ersten Grades zeigt sich ein Wiederauftreten in 8,2 % der Fälle, bei Verwandtschaft zweiten Grades in 1,0 % und dritten Grades in 0,7 % [43].

Auffällig ist auch, dass die überwiegende Zahl der Erkrankten HLA-B27 positiv ist. In der Literatur wird die Zahl der HLA-B27-Positiven auf 80 %–95 % geschätzt [61]. HLA-B27-Positive haben ein um >10-fach vergrößertes Risiko an einer AS zu erkranken [37], andere Quellen sprechen gar von einem 20-fach erhöhten Risiko [30]. Bei gleichzeitigem Vorliegen des Leitsymptoms „Entzündlicher Rückenschmerz“ und HLA-B27-Positivität ist die Wahrscheinlichkeit 50 %, dass eine AS vorliegt [30]. Der Umkehrschluss HLA-B27 positiv gleich Erkrankung darf jedoch nicht hergestellt werden, da die HLA-B27-Prävalenz deutlich über der AS-Prävalenz liegt.

Der genaue Einfluss von HLA-B27 auf die AS ist Bestandteil aktueller Forschungen. Es wird eine Interaktion zwischen HLA-B27 und ERAP1, das eine Aminopeptidase des Endoplasmatischen Retikulums kodiert, vermutet [75, 159]. Man nimmt an, dass Polymorphismen von ERAP1 eine Assoziation mit der AS haben [117]. Diese Aminopeptidase ist Bestandteil der MHC-1-Antigenpräsentation-Kaskade, beeinflusst das AS-Risiko aber nur bei gleichzeitigem Vorliegen von HLA-B27 [65]. Daher wird vermutet, dass HLA-B27 Einfluss auf die AS durch eine abnormale Antigen-Prozession nimmt [65]. Eine Klebsielleninfektion scheint ebenfalls die Morbidität zu steigern. Diskutiert wird eine Kreuzreaktion von bakteriellen und körpereigenen Antigenen bei besonderer Disposition von HLA-B27-Positiven [115]. Darüber hinaus stehen HLA-B60, IL23-R und IL-1-Polymorphismen im Verdacht, einen Zusammenhang mit SpAs zu haben [138].

Histopathologisch metaplastiert das in den Gelenkkapseln vorhandene kollagene Bindegewebe zunächst zu Faser-, danach zu Lamellenknochen. Die Strukturveränderungen der AS sind also mehr osteoproliferativ als osteodestruktiv [25]: Im Unterschied zu anderen rheumatischen Erkrankungen findet eine enchondrale Ossifizierung der entzündeten Gewebe statt [131].

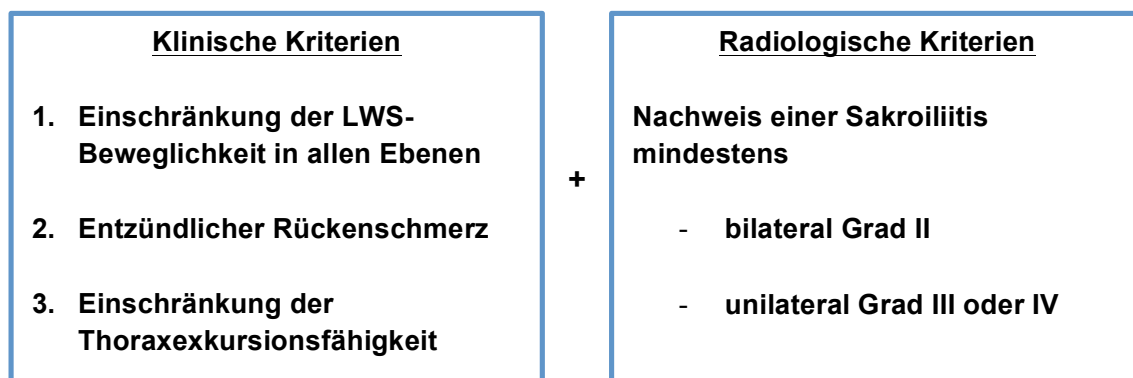
2.4. Diagnostik, Diagnosestellung und Krankheitsprognose

Diagnostisch macht neben den meist eher unspezifischen Symptomen des entzündlichen Rückenschmerzes vor allem eines die Diagnosestellung einer AS schwierig: Die Krankheit verläuft seronegativ. Nur unspezifische labormedizinische Parameter können hinweisend sein. Dazu zählen erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), erhöhtes C-reaktives Protein und Leukozytose [16]. Bei klinischen Tests können Mennell-Zeichen, positives Vorlaufphänomen und verringertes Ott- und Schober-Maß Anzeichen für eine AS sein [61]. Da der Schmerz bei Patienten mit SpA unter NSAR-Medikation häufig stärker zurückgeht, als bei Patienten mit Rückenschmerzen anderer Ätiologie, kann auch dies als hinweisgebend gewertet werden [37].

Für die definitive Diagnosestellung haben noch immer die New-York-Kriterien von 1984 Gültigkeit, die klinische und radiologische Bewertungskriterien berücksichtigen. Klinische Kriterien sind: 1. Einschränkung der Lendenwirbelsäulen-Beweglichkeit in allen Ebenen, 2. Thorakolumbale Schmerzen seit mehr als 3 Monaten, die sich durch Bewegung bessern (entzündlicher Rückenschmerz) und 3. Einschränkung der

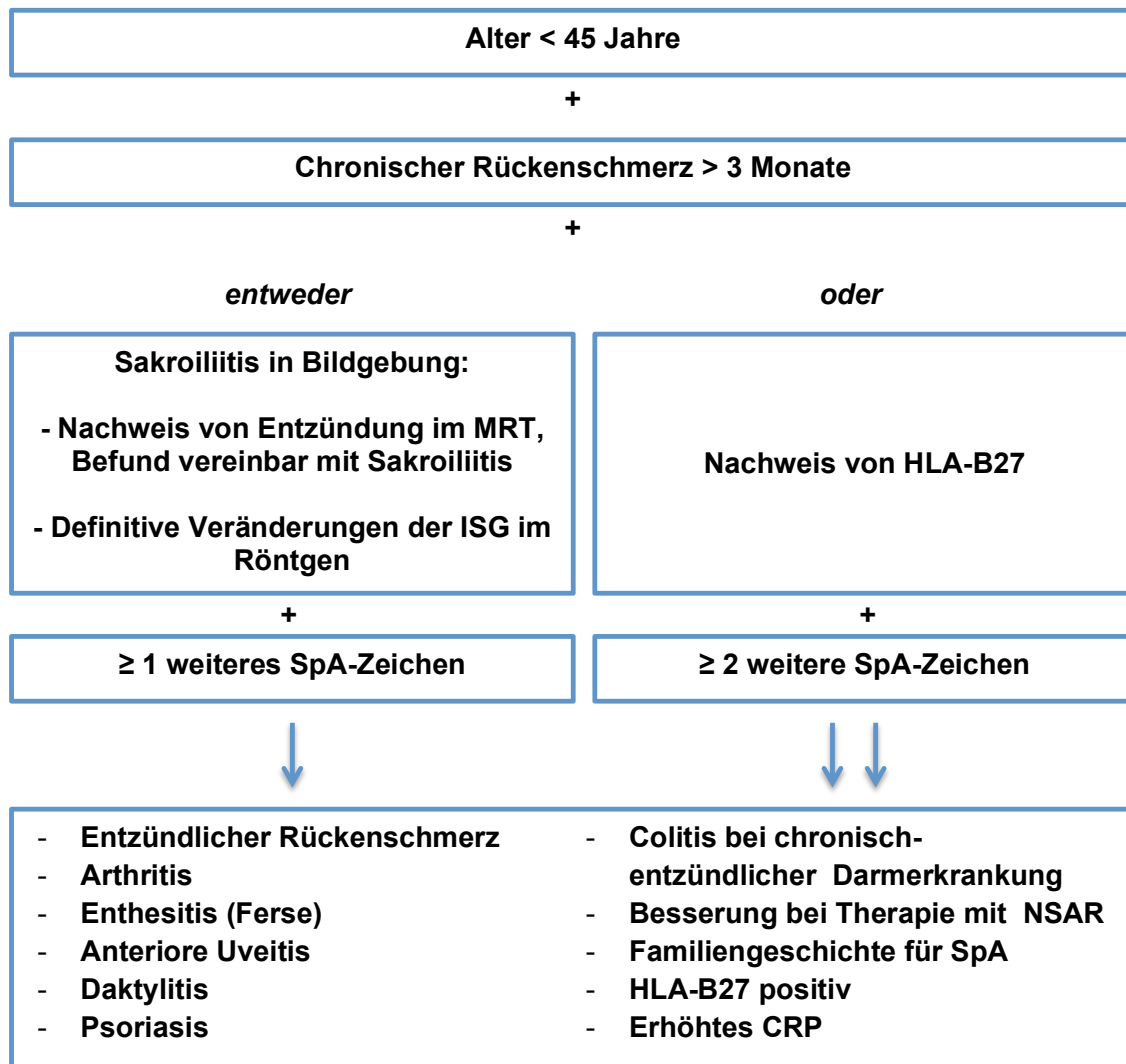
Atembreite auf weniger als 2,5 cm in Höhe des 4. Intercostalraums. Im Röntgenbild muss zudem eine Sakroiliitis sichtbar sein. Von einer definitiven AS wird ausgegangen bei beidseitiger Sakroiliitis und einem klinischen Kriterium, sowie bei einseitiger Sakroiliitis und dem Zutreffen des 1. klinischen Kriteriums oder des 2. und 3. Kriteriums zusammen. Eine wahrscheinliche AS ist definiert für beidseitige Sakroiliitis ohne klinische Manifestation [86, 115]. Die New-York-Kriterien sind in ihrer modifizierten Form in Abbildung 1 dargestellt. Auch zur Diagnosestellung bei Kindern können die Kriterien herangezogen werden [86].

Abbildung 1: Modifizierte New-York-Kriterien. Nach Braun et al. [25, 37]



Neben den New-York-Kriterien wurden 2009 die ASAS-Kriterien (Assessment of SpondyloArthritis international Society) für die Gruppe der axialen SpAs statuiert. Sie sind in Abbildung 2 dargestellt. Die Kriterien gelten für die ganze Gruppe der SpAs und die Differenzierung zur AS beruht auf dem radiologischen Nachweis von strukturellen Veränderungen in den ISG mit einem Score >Grad II unilateral [36, 37].

Abbildung 2: ASAS-Kriterien für axiale SpA. Nach Braun et al. [25, 36, 37]



Die neuen ASAS-Kriterien haben einen großen Vorteil gegenüber den New-York-Kriterien von 1984, vor allem bei der Früherkennung der Krankheit: Erstmals wird der Nachweis von HLA-B27 als krankheitshinweisend berücksichtigt. Außerdem erhält die Magnetresonanztomographie (MRT) als diagnostisches Mittel einen hohen Stellenwert. Mit ihr lassen sich Frühzeichen sehr sensitiv nachweisen [1]. Es kann so eine Sacroiliitis diagnostiziert werden, während das Röntgenbild möglicherweise noch unauffällig ist. Die MRT stellt auch das beste Verfahren zur quantitativen Beurteilung der Entzündungsaktivität dar [61, 131]. Zwar korreliert die Krankheitsaktivität nicht direkt mit den MRT-Veränderungen, beides deutet aber in die selbe Richtung [146]. Ein positiver MRT-Befund bei SpA ist international durch das Vorliegen eines Knochenmarksödems in den ISG in mindestens zwei Schnittebenen definiert [37].

Weitere bildgebende Verfahren machen nur bedingt Sinn: Die Computertomographie kann bei der Diagnostik fast ausschließlich zur Beurteilung der strukturellen Veränderungen in den ISG verwendet werden, besonders sensitiv können Erosionen beurteilt werden. Die Szintigraphie kann als Screeningverfahren verwendet werden, um bisher klinisch unauffällige Veränderungen am peripheren Skelett wie Arthritiden, Enthesitiden und Osteitiden zu erkennen [37]. Sie ist sensitiv, aber unspezifisch [161]. Mit der Sonographie ist eine Beurteilung von Gelenken und Sehnenansätzen an Schultern, Hüften, Kniegelenken, Fingern und Zehen, sowie Plantarfaszie und Achillessehne möglich, jedoch nicht der knöchernen WS [37].

Negativen Einfluss auf die Krankheitsprognose haben: Syndesmophyten bei der Erstvorstellung, männliches Geschlecht, erhöhtes CRP, geringer NSAR-Gebrauch und starke, in der MRT nachweisbare Entzündungsaktivität [25]. Der einzige Faktor, der durch den Lebensstil beeinflusst werden kann, ist das Zigarettenrauchen: Bei AS-Patienten mit Nikotinabusus wurde ein früherer Beginn des entzündlichen Rückenschmerzes, höhere Krankheitsaktivität und verringerte Lebensqualität (Quality of Life, QoL) nachgewiesen; auch gesteigerte Entzündungsaktivität in der MRT und stärkere strukturelle Schäden werden mit dem Rauchen assoziiert [49]. Weiterhin wurde eine gesteigerte Osteoproliferation und stärkere AS-bedingte Schäden im Röntgenbild nachgewiesen [132]. Der genaue Pathomechanismus des Zigarettenrauchens bei der AS ist unklar, man nimmt aber eine gesteigerte systemische Inflammation bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern als Grund an [133]. So beeinflusst Zigarettenrauchen wie bei den meisten Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis die Krankheitsaktivität negativ [38] mit Ausnahme bei der Colitis ulcerosa [51, 92].

2.5. Therapieoptionen

Die Grundpfeiler jedes therapeutischen Vorgehens bei der AS sind regelmäßige Bewegungsübungen und Patientenschulung [29]. Die medikamentöse Therapie der AS gestaltete sich bis vor kurzem als schwierig. Jahrelang galten NSAR und Schmerzmittel als Standardbehandlung. Durch die Entwicklung der TNF-Blocker eröffneten sich neue Behandlungsstrategien, die deutliche Fortschritte in der Behandlung der AS brachten [104]. Es bleibt aber die Kombination aus physio- und pharmakologischer Therapie wichtig. 2009 wurden von ASAS und European League Against Rheumatism (EULAR) Empfehlungen herausgegeben, um das Outcome der

AS-Therapie zu verbessern. Die Empfehlungen fußten auf Evidenz und Expertenwissen [39]. Im selben Jahr wurde eine für Patienten verständliche Version herausgegeben, 2010 erfolgte eine Überarbeitung. Die Empfehlungen sind dargestellt in Tabelle 3: ASAS/EULAR-Empfehlungen für die Behandlung der AS und Überarbeitung 2010.

Tabelle 3: ASAS/EULAR-Empfehlungen für die Behandlung der AS und Überarbeitung 2010. Nach Braun et al. [29, 39] und Klitz et al. [99]

ASAS/EULAR-Therapieempfehlungen
<p>1) Generelle Therapieempfehlungen</p> <p>Die Behandlung soll sich individuell am Patienten orientieren bezüglich:</p> <ul style="list-style-type: none">• Krankheitsmanifestation (WS, periphere Gelenke, Sehnen und Bänder, extraartikuläre Manifestation).• Ausprägung gegenwärtiger Symptome und Untersuchungsbefunde, die auf das Krankheitsfortschreiten hindeuten wie<ul style="list-style-type: none">- Krankheitsaktivität / Entzündungsaktivität- Schmerz- Funktion und Behinderung- Schäden an WS und Hüfte.• Allgemeinzustand des Patienten (Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Begleitmedikation, psychosoziale Faktoren).• Wünsche und Erwartungen des Patienten.
<p>2) Überwachung der Krankheit</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Überwachung der Krankheit sollte dem Gesundheitsstatus des Patienten entsprechen. Dies umfasst die Vorgeschichte (z.B. Fragebögen), klinische Untersuchung, Labor und Bildgebung auf Grundlage des „ASAS-Core set“.• Die Häufigkeit der Untersuchungen sollte sich individuell an jedem Patienten orientieren und in Abhängigkeit von Symptomen, Allgemeinzustand und Medikation erfolgen.
<p>3) Behandlungsstrategie</p> <ul style="list-style-type: none">• Die optimale Behandlung der AS umfasst eine Kombination von medikamentöser und nichtpharmakologischer Therapie.

4) Nicht pharmakologische Therapie

- Die nichtpharmakologische Therapie sollte aus Patientenschulung und regelmäßigen Bewegungsübungen bestehen. In Betracht gezogen werden sollte individuelle Physiotherapie oder in der Gruppe unter Anleitung eines qualifizierten Therapeuten. Übungen zu Hause sind effektiv. Angeleitete Physiotherapie, individuell oder in Gruppe sollte bevorzugt werden, da sie effektiver ist als Übungen zu Hause.
- Patientenorganisationen oder Selbsthilfegruppen können nützlich sein.

5) Extraartikuläre Manifestation und Komorbidität

- Die häufig beobachtete extraartikuläre Manifestation wie Psoriasis, Uveitis, und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sollten in Zusammenarbeit mit jeweiligen Spezialisten behandelt werden.
- Rheumatologen sollten sich des erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen und Osteoporose bewusst sein.

5) Medikamentöse Therapie: Anti-inflammatorische Medikamente

- NSAR (ausgenommen Steroide) sind die Medikamente der ersten Wahl für Patienten mit Schmerzen und Steifheit.
- Dauerhafte Behandlung ist bevorzugt für Patienten mit persistierend aktiver und symptomatischer Krankheit empfehlenswert.
- Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen gibt es als Optionen:
 - Einen zusätzlichen medikamentösen Magenschutz
 - NSAR mit reduziertem Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen (selektive COX-2-Inhibitoren).

6) Medikamentöse Therapie: Schmerzmittel

- Schmerzmittel wie Paracetamol und Opioide können in Betracht gezogen werden, wenn NSAR
 - Keine ausreichende Besserung der Beschwerden bringen
 - Nicht vertretbare Nebenwirkungen verursachen
 - Wegen anderer medizinischer Gründe kontraindiziert sind.

7) Medikamentöse Therapie: Steroide

- Lokale Steroidinjektionen in entzündete Regionen können erwogen werden.
- Die Wirksamkeit von Steroidgabe in anderer Applikationsform bei ausschließlichem WS-Befall ist nicht erwiesen.

8) Medikamentöse Therapie: Basistherapeutika (DMARDs)

- Die Wirksamkeit von Basistherapeutika (DMARDs) wie Sulfasalazin und Methotrexat (MTX) bei der Behandlung von Symptomen am Achsenskelett ist nicht erwiesen.
- Sulfasalazin könnte bei Patienten mit peripherer Arthritis wirksam sein.

9) Medikamentöse Therapie: TNF-Blocker

- Wenn trotz oben beschriebener Therapie eine persistierend hohe Erkrankungsaktivität bestehen bleibt, sollten in Einklang mit den ASAS-Empfehlungen TNF-Blocker gegeben werden.
- Bei Patienten mit ausschließlichem WS-Befall ist eine Gabe von DMARDs vor oder während der TNF-Blocker-Therapie nicht notwendig.

10) Chirurgische Therapie

- Hüftgelenkersatz sollte unabhängig vom Patientenalter in Betracht gezogen werden bei therapieresistenten Schmerzen oder Behinderung und bei radiologischem Hinweis auf einen Gelenkschaden.
- Operationen an der WS können wertvoll zur Korrektur von schwerer Deformation oder zur Stabilisation sein.

2.6. Therapie mit Biologika und Einsatz von Infliximab-Biosimilars

Einen großen Fortschritt in der Therapie der AS brachte der Einsatz von TNF-Blockern [62, 127]. Sie verhindern die Wirkung des Entzündungspromotors TNF- α . Junge Patienten und Patienten mit hohen Entzündungswerten scheinen besonders von einer TNF-Blocker-Therapie zu profitieren. Bei Männern scheint die Therapie besser zu wirken als bei Frauen [7]. Biologika, die nicht den TNF- α als Zielstruktur haben, zeigen dagegen keinen günstigen therapeutischen Effekt bei der AS. Getestet wurden Anakinra (IL-1-Rezeptor-Antagonist), Rituximab (CD-20-Antikörper für AG auf B-Lymphozyten) und Abatacept (Fusionsantikörper und Co-Stimulationsblocker, bremst die Aktivierung von T-Zellen) [127]. Lediglich für Anakinra wurde in kleinen Studien festgestellt, dass es bei wenigen Patienten wirksam ist. Es könnte eine Therapieoption sein, falls eine TNF-Blocker-Therapie nicht möglich oder erfolgreich ist [79, 155]. Rituximab scheint keine gute Behandlungsmethode zu sein [149], ebenso wenig wie Abatacept [148].

Im Gegensatz dazu konnte für TNF-Blocker der positive Einfluss auf den Knorpelstoffwechsel und ein chondro- und osteoprotektiver Effekt bei der AS nachgewiesen werden [153].

Als Risikofaktoren bei einer TNF-Blocker-Behandlung sind die Reaktivierung einer Tuberkulose und die Verschlechterung einer Herzmuskelinsuffizienz zu beachten [96, 116]. Weiterhin stehen TNF-Blocker im Verdacht, das Risiko für Lymphomkrankungen zu erhöhen. In einer Studie, in der RA-Patienten untersucht wurden, die eine Therapie mit MTX und TNF-Blockern erhielten, wurde allerdings kein Zusammenhang zwischen Therapie und Auftreten von Lymphomen festgestellt [167]. Auch Furst et al. kommen zum selben Schluss [72]. Für eine TNF-Blocker-Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit gibt es bisher nur eine geringe Datenlage, weswegen ein Risiko nicht ausgeschlossen werden kann. Es deutet aber alles darauf hin, dass keine Embryotoxizität und Teratogenität besteht. Auch während der Stillzeit ist der Einsatz von TNF-Blockern wahrscheinlich möglich [147]. Generell lässt sich ein gutes Risiko-Nutzen-Verhältnis für die TNF-Blocker-Therapie feststellen [96]. Für den Beginn der Therapie mit Biologika wird von der ASAS empfohlen: 1. Definitive Diagnose der AS, 2. Krankheitsaktivität seit mindestens 4 Wochen, festgestellt durch einen Bath-Ankylosing Spondylitis-Activity-Index (BASDAI) von mindestens 4 Punkten, und einer Expertenmeinung, die auf klinischem Erscheinungsbild, Akute-Phase-Reaktion und Bildgebungsverfahren beruht, 3. Therapierefraktivität, definiert durch zwei erfolglose Behandlungen mit NSAR innerhalb von drei Monaten, erfolglose intraartikuläre Glukokortikoidbehandlung, falls indiziert, und Therapieversagen von Sulfasalazin bei Patienten mit peripherer Arthritis, 4. Beachtung der Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen bei Biologikatherapie [23].

Ein monoklonaler TNF- α -Antikörper, der mit TNF- α komplexiert und ihn so inaktiviert [116], ist Infliximab (IFX). Zur Behandlung der AS wurde IFX in groß angelegten, randomisierten kontrollierten Doppelblindstudien als sehr wirksam und gut toleriert angesehen [31, 81]. Ebenfalls wurde die Langzeitwirkung über einen Zeitraum von 2 Jahren bei einer Gabe von 5mg/kg pro 6 Wochen belegt [32]. Dies wurde in Studien über 3, 5 und 8 Jahre bestätigt [13, 24, 26]. Erwiesen ist, dass IFX zu einem Rückgang der AS-typischen MRT-Veränderungen führt [33], eine komplette Remission der MRT-Veränderungen ist aber nicht zu erwarten [146]. Die Verbesserungen des MRT-Befundes zeigen sich schon nach kurzer Behandlungszeit [20]. Ebenfalls wurde ein osteoprotektiver Effekt von IFX bei AS-Patienten nachgewiesen [59]. Die Behandlung mit IFX sollte nicht unterbrochen sein. Ein Aussetzen der Therapie führt zu einem Rückfall und Wiederauftreten der AS-Symptome nach einigen Wochen oder Monaten [12]. IFX scheint gegenüber anderen Biologika, vor allem gegenüber Etanercept (ETA),

einem Fusionsprotein, einen Wirkvorteil bei AS-assoziierten, rheumatischen Erkrankungen wie Uveitis anterior (UA) und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zu haben. Bei UA zeigt sich sowohl für ETA, als auch für IFX eine Wirksamkeit; für IFX wurde aber im Vergleich eine bessere Wirksamkeit beobachtet, auch wenn die Wirkungsunterschiede nicht ausreichend signifikant waren [28]. Allgemein lässt sich aber feststellen, dass auch ETA eine äußerst effektive Behandlung ist [21, 34, 46, 53, 77, 83]. Bewiesen wurde auch ein Rückgang der typischen WS-Veränderungen unter ETA-Therapie [11]. ETA steht jedoch auch in Verdacht, in paradoxen Fällen UA zu verursachen. In einer Studie wurde nachgewiesen, dass unter ETA-Behandlung signifikant mehr UA-Fälle neu auftraten als unter IFX oder Adalimumab (ADA)-Behandlung [114]. Ein ähnliches Bild zeigt sich für die AS-assoziierten CED. Auch das Neuauftreten von CED ist unter ETA-Therapie häufiger als unter IFX-Therapie [27].

Nach dem Ablauf des Patents von Remicade® im Juni 2013 wurden im September 2013 die IFX-Biosimilars CT-P13 mit den Handelsnamen Remsima® und Inflectra® von der EMA zugelassen [9, 64, 139]. Es waren die ersten Biosimilars, die zur Behandlung der AS zugelassen wurden. Ein Biosimilar ist ein in Qualität, Effizienz und Sicherheit ähnliches Medikament [6]; da die Molekülstruktur von Biologika deutlich größer und aus mehr Aminosäuren als konventionelle Medikamente besteht, kann die genaue Struktur nicht repliziert werden. Es handelt sich bei Biosimilars also nicht um bioäquivalente Generika, weswegen die Zulassungsvoraussetzungen auch anders als die von Generika sind [19, 144]. Zudem ist die klinische Akzeptanz unterschiedlich [19].

Die ersten Ergebnisse der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie, der PLANETAS-Studie, wurden im Mai 2013 veröffentlicht [128]. Sie zeigt eine vergleichbare Wirkung von CT-P13 zum Referenzprodukt und kommt als erste Studie zum Schluss, dass auch die Umstellung von einem Biologikum auf ein Biosimilar ohne negative Auswirkungen möglich ist. Dies wurde über 102-Wochen Studienlaufzeit bestätigt [129].

3. Material und Methoden

3.1. Implementierung des GISAM

3.1.1. Technische Umsetzung und Modellannahmen

Das GISAM ist ein Modell zur Kosten-Nutzen-Analyse der Therapieoptionen von Spondylarthritiden. Es wurde im Rahmen dieser Arbeit auf Grundlage des „Giessen Rheumatoid Arthritis Model“ entwickelt, das von Gissel et al. [76] zur Analyse der Biologikabehandlung bei der RA veröffentlicht wurde. Die AS unterscheidet sich von der RA in Krankheitsverlauf, Behandlung, Outcome-Parametern und vorhandener Dokumentation maßgeblich, sodass das Modell in allen grundlegenden Teilen neu implementiert werden musste. Das GISAM wurde so konzipiert, dass es internationalen Standards der Kosten-Nutzen-Analyse entspricht und die gesetzlichen Rahmenbedingungen der Therapie in Deutschland berücksichtigt. Besonders wurden die Empfehlungen des IQWiG beachtet, welches in Deutschland Nutzenbewertungen von Medikamenten durchführt. Zudem kalkuliert das GISAM direkte und indirekte Kosten in der Analyse.

Die Implementierung erfolgte in Microsoft Excel® unter Verwendung von Visual Basic for Applications®. Microsoft Excel® ist die einzige Anwendung, die sowohl unter Ärzten, als auch unter Ökonomen verbreitet ist. Der Gebrauch von „Standard-Software“ wird vom britischen National Institute for Health and Care Excellence verlangt; ausdrücklich wird Excel® empfohlen [122]. Das GISAM wurde in Excel® implementiert, um so Transparenz zu ermöglichen. Eine komplette Ausführung des GISAM kann auf Nachfrage beim Autor zur Verfügung gestellt werden.

Das Modell arbeitet als „probabilistic individual patient sampling (IPS) model“, das die Behandlung von 10.000 Patienten simuliert [76]. Wegen der sequenziellen Abfolge der Therapien, der Unsicherheit des Therapieerfolges und häufiger Therapiewechsel ist ein IPS-Modell für die Betrachtung bei einer AS gut geeignet. In diesem ist es möglich, jeden einzelnen Patientenpfad genau zu verfolgen, wodurch Transparenz gegeben ist.

Das Modell betrachtet den Patienten über seine gesamte Lebenszeit, da die AS eine chronische Erkrankung ist, an der Patienten ihr ganzes Leben lang leiden; die meisten benötigen auch eine lebenslange Therapie. Eine Biologikatherapie wird nach ASAS-Richtlinien [23] erst bei Therapierefraktivität von NSAR, frühestens nach zwei Monaten, in der Praxis aber auch erst nach Jahren begonnen. Aus diesen Gründen ist eine Modelldauer sinnvoll, welche die gesamte Patientenlebensdauer in Betracht zieht. Dies wird auch vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) für die Analyse von Biologika empfohlen [41]. Das IQWiG sieht ebenfalls für sein Modell vor, dass die

Zeiträume aufgrund der oben beschriebenen Problematik nicht nur auf den in klinischen Studien bestimmten Zeitraum beschränkt werden sollen [90].

Das GISAM simuliert 10.000 Patienten. Jeder Patient wird über seine komplette Lebenszeit beobachtet. Als Patientencharakteristika zu Beginn werden Alter, Geschlecht und funktioneller Status integriert. Der funktionelle Status wird dann in halbjährlichen Abständen evaluiert, was der klinischen Praxis entspricht. Der Patient beginnt so mit seinen spezifischen Charakteristika und startet mit der Therapie, die er abhängig vom Therapiealgorithmus des simulierten Therapiearmes erhält.

Bei chronischen Erkrankungen wie der AS ist es unwahrscheinlich, dass ein Patient bis zum Tod bei der selben Therapievariante bleibt. Im Gegenteil verlangen rheumatische Erkrankungen häufig einen Therapiewechsel aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen, Nichtansprechen auf Therapie oder Wirkungsverlust. Allerdings ist die Kosten-Effektivität einer Behandlungsmethode nicht nur stark vom anfänglichen Erfolg abhängig, sondern auch von der Therapieumstellung. Daher nutzt das GISAM eine dynamische Patientenperspektive. Für die realistische Einschätzung von Therapieabbruch bzw. -wechsel werden im GISAM publizierte Durchschnittszeiten für die einzelnen Therapievarianten verwendet. Für deren Verteilung wird die Normalverteilung mit entsprechender Standardabweichung (SD) angenommen.

Wenn eine Therapie beendet wird, fällt der funktionelle Status auf seinen Ausgangswert zurück. Dies ist in der klinischen Praxis am wahrscheinlichsten [12] und wurde bereits in anderen CUAs so gehandhabt [5]. Der Patient beginnt je nach Konfiguration des Modells mit der nächsten Therapieoption oder beendet die Behandlung, wenn alle Therapievarianten ausgeschöpft sind. Für die CUA werden direkte und indirekte Kosten berücksichtigt. Letztere werden durch die Verschlechterung der funktionellen Scores berechnet. Die Anforderungen für die Implementierung des GISAM sind:

1. Das Modell wird in Microsoft Excel® implementiert.
2. Der maximal mögliche Simulationszeitraum ist die Lebenszeit.
3. Die Krankheitsaktivität wird durch den funktionellen Status des Patienten überwacht.
4. Eine detaillierte Beobachtung sämtlicher, individueller Patienten-Pfade ist möglich.
5. Die Therapie wird beendet bei Wirkungsverlust oder Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen.
6. Der Behandlungserfolg eines Patienten wird in qualitätsadjustierten Lebensjahren (Quality Adjusted Life Years, QALYs) wiedergegeben.
7. Bewertet werden direkte und indirekte Kosten.

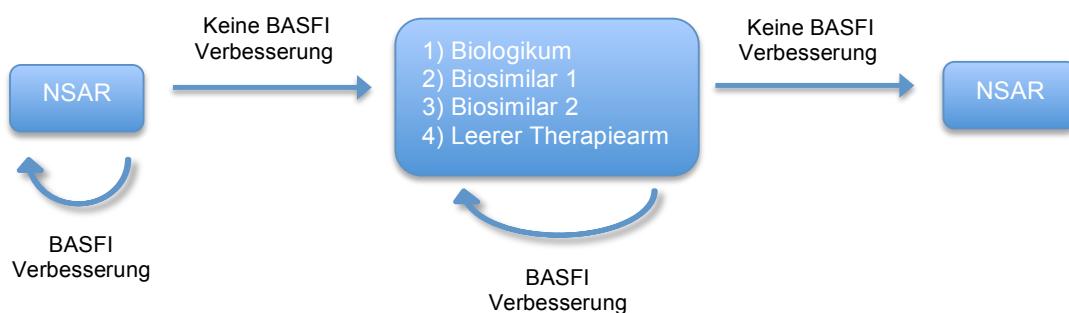
Das GISAM ist so implementiert, dass es vier Therapiealgorithmen berechnen kann, womit der Vergleich von folgenden Szenarien möglich ist:

1. Analyse einer Biologikatherapie mit reiner NSAR-Therapie bei Einsatz des Biologikums gemäß ASAS-Richtlinien [23].
2. Vergleich der für die AS zugelassenen Biologika untereinander.
3. Bewertung von neuen Behandlungsmethoden, z.B. Behandlung mit TNF-Blockern als Einstiegstherapie.
4. Vergleich von Biosimilars zum Referenzprodukt z.B. Remicade® mit Inflectra® oder Remsima®.

Das GISAM wird in dieser Arbeit für den Vergleich von Biologika und Biosimilars (4.) genutzt. Die Nutzung für die anderen Szenarien (1.–3.) und weitere gesundheitsökonomische Berechnungen ist für die Zukunft möglich.

Die in der Arbeit betrachteten Modellalgorithmen sind schematisch in Abbildung 3 dargestellt. Diese zeigt Therapiearm 1 mit dem IFX Referenzprodukt, Therapiearm 2 mit Biosimilar 1, Therapiearm 3 mit Biosimilar 2. Der Therapiearm 4 bleibt für die Berechnungen in dieser Arbeit leer, kann aber für zukünftige gesundheitsökonomische Berechnungen mit dem GISAM genutzt werden.

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Modellalgorithmen



Das GISAM kann durch das Makro „Run model“ gestartet werden. Die Berechnung dauert mit der derzeitigen Standard-Hardware eines Arbeitsplatz-PCs (3,3 Gigahertz Taktfrequenz, 16 Gigabyte Random-Access Memory) etwa eine Stunde. Unter „Results“ können Kosten und QALYs eingesehen werden. Die Berechnung der ICURs und der Effekt von Veränderungen des Behandlungsalgorithmus' auf die ICURs erfolgt automatisch. Gleichzeitig können bis zu vier Therapiearme berechnet werden. Mit den

Sensitivitätsanalysen kann herausgefunden werden, welche Parameter den größten Einfluss auf die CUA haben. Für jede Analyse muss das Modell neu gestartet werden. Die ICURs können in absoluten und relativen ICUR-Veränderungen unter „Reports“ nachgelesen werden.

3.1.2. Monitoring von Krankheitsaktivität und Behandlungserfolg

Für die AS wurden sowohl radiologische, als auch funktionelle Scores entwickelt, die das Monitoring der Krankheitsaktivität ermöglichen und aus der im GISAM die einzelnen Patientenpfade errechnet werden können.

Radiologisch stehen bei der AS zwei verschiedene Scoringmethoden zur Verfügung [35]: Der Stokes-Ankylosing-Spondylitis-Spine-Score (SASSS) bewertet die Lendenwirbelsäule in Seitansicht und die ISG separat mit einem Scorewert von 0 bis 72. In seiner modifizierten Form, dem mSASSS stellt er laut Braun et al. [37] die zur Zeit beste radiologische Bewertungsmethode dar. Der Bath-Ankylosing-Spondylitis-Radiology-Index (BASRI) vergibt Punkte von 2 bis 16. Beurteilt werden Lendenwirbelsäule, Becken und Halswirbelsäule (BASRI-s), später wurde zum Index noch die Bewertung der Hüftgelenke hinzugefügt (BASRI-t) [136]. Daneben existieren noch verschieden funktionelle Scores: Der Bath-Ankylosing-Spondylitis-Disease-Activity-Index (BASDAI) besteht aus 7 Fragen, die sich auf Müdigkeit, Schmerzen und Morgensteifigkeit beziehen. Der Patient beantwortet diese auf einer Skala von 0 cm–10 cm. Niedrige Krankheitsaktivität wird in der Literatur für einen BASDAI<3 cm verwendet [13]. Beim Bath-Ankylosing-Spondylitis-Functional-Index (BASFI) bewertet der Patient die Schwierigkeit bei der Ausführung von einfachen, täglichen Aufgaben und Haushaltsarbeiten mit 0 cm–10 cm. Ähnlich arbeitet der Dougados-Functional-Index (DFI), bei dem der Patient 20 Fragen zu diesen Themen mit einer Skala von 3–5 beantwortet, welche dann zu einem Summenscore addiert werden. Zur Beurteilung von Schmerzen können die visuelle Analogskala, die numerische Ratingskala und die verbale Ratingskala verwendet werden [2]. Der Bath-Ankylosing-Spondylitis-Metrology-Index (BASMI) hingegen unterteilt die Beweglichkeitseinschränkung in 3 Grade auf Grundlage der Summe verschiedener Messgrößen zur Beweglichkeit (Schober-Maß, Hinterkopf-Wand-Abstand u.a.) [136].

Das IQWiG empfiehlt, eine patientenzentrierte Evaluationsmethode zu verwenden [90]. Patientenfragebögen spiegeln die subjektive Bewertung des Patienten wider und stimmen nicht unbedingt mit den Veränderungen in bildgebenden Verfahren überein. BASDAI, BASFI oder DFI sind daher besser geeignet als die anderen Scores, die nur

über bildgebende Verfahren ermittelt werden. Für das Modell wurde der BASFI zur Evaluation der Krankheitsaktivität ausgewählt; er wurde aufgrund der besseren Datenlage für Patientendaten dem BASDAI und dem DFI vorgezogen.

Der BASFI als funktioneller Score kann nicht per se als Maß für die QoL eines Patienten herangezogen werden, sondern muss erst in ein Messinstrument für die QoL umgerechnet werden. Auch hierfür gibt es mehrere Methoden bei der AS. Spezifisch ist der Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)-Fragebogen mit dem Nachteil, dass keine krankheitsübergreifenden Vergleiche erhoben werden können [60, 80]. Da das Modell die Maßgabe hat, krankheitsübergreifend die QoL zu errechnen und Vergleiche zu ermöglichen, kann dieser Score nicht eingesetzt werden. Für andere Scores, wie zum Beispiel dem Short-Form 36 (SF36) können solche Gegenüberstellungen mit anderen Erkrankungen und der Normalbevölkerung erstellt werden. Der SF36 besteht aus 8 Domänen, wobei sich jeweils 4 auf körperliche und 4 auf mentale Gesundheit beziehen [80]. Weiterhin geläufig ist der Euroqol-5-Dimensions (EQ5D). Er besteht aus Fragen zu den Bereichen Beweglichkeit, Aktivität, Hygiene, Schmerz, Angst und Depression [80]. Weitere gebräuchliche Scores sind HUI-I, HUI-II und HUI-III.

Das GISAM rechnet den funktionellen BASFI-Score in QoL (HUI-II) um mit der Umrechnungsfunktion

$$(1) \quad utility = 0.9997 - 0.0058 \times BASFI$$

Diese fand bereits in groß angelegten Kosten-Wirksamkeits-Analysen (Cost-Effectiveness-Analysis, CEA) zur AS in England Anwendung [91].

Zur Bestimmung des BASFI sind die Skalen 0 cm–100 cm, sowie 0 cm–10 cm geläufig. Die verwendete Formel arbeitet mit BASFI-Werten auf der 0 cm–100 cm Skala. Daher wurden alle Daten zum BASFI, die mittels der kleinen Skala bestimmt wurden, im Modell mit dem Faktor 10 multipliziert.

Der Behandlungserfolg bei der AS lässt sich wie bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen nicht nur mit zusätzlichen Lebensjahren ausdrücken, sondern auch mit zusätzlicher QoL. Eine mögliche Messgröße zur Berechnung des Effekts von Therapiekosten auf Lebensqualität- und Zeit von Patienten sind die QALYs. QALYs berücksichtigen nicht nur die durch eine Therapie erlangte längere Lebenszeit, sondern rechnen die Jahre in eine qualitätsbereinigte Lebenszeit – das heißt Lebenszeit bei völliger Gesundheit – um. 0 ist gleichbedeutend mit Tod, 1 ist ein Lebensjahr im bestmöglichen Gesundheitsstatus. Für die AS bedeutet ein QALY ein zusätzliches Lebensjahr mit perfekter Gesundheit, in dem völlige Teilnahme am

beruflichen und sozialen Leben möglich war und das durch die Therapie zusätzlich erlangt worden ist.

Das GISAM bestimmt den Therapieerfolg in zusätzlich gewonnenen QALYs („additional quality-adjusted life years gained“) und multipliziert daher die zusätzlichen Lebensjahre mit dem Zuwachs an QoL [166]. Das Ergebnis der Kosten-Nutzwert-Analyse ist das Kosten-Nutzwert-Zuwachs-Verhältnis (Incremental Cost-Utility Ratio, ICUR), welches das Verhältnis von Kostenzuwachs (ΔK) zu QALY-Zuwachs ($\Delta QALY$) darstellt [76].

$$(2) \quad ICUR = \Delta K / \Delta QALY$$

Die Berechnung von ICURs, wie im GISAM durchgeführt, wird vom IQWiG abgelehnt. Auch Kosten-Schwellenwerte pro QALY werden nicht erhoben. In diesen Punkten weicht das Modell von den Empfehlungen des IQWiG ab. Das IQWiG bewertet die Verwendung von QALYs kritisch, da „auf QALYs basierende Kosten-Nutzwert-Analysen in vielen Ländern durch Entscheidungsträger und Kliniker aufgrund von Bedenken bezüglich Solidarität, Gleichheit und Gerechtigkeit nicht akzeptiert werden. [...] Eine indikationsspezifische Verwendung von QALYs wird grundsätzlich nicht ausgeschlossen, jedoch müssen vor ihrer Verwendung weitere ethische und methodische Bedenken berücksichtigt werden“ [90]. Gandjour [73] sieht hingegen in dieser Ablehnung von QALYs einen Kritikpunkt in der Bewertungsmethode des IQWiG. Für Kosten-Nutzen-Bewertungen entwickelte das IQWiG sein eigenes Modell [90]: Auf der Nutzenseite wird festgelegt, dass das Maß für Nutzen kardinalskaliert sein muss. „Die vom IQWiG verwendeten klinischen Maße sind insbesondere Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und valide Surrogatparameter“ [90]. Der Einsatz von QALYs wird vom IQWiG als sinnvoll gewertet, wenn kein anderes Instrument benutzt werden kann, besonders bei Arzneimitteltherapien, die hohe Einbußen an Lebensqualität mit sich bringen [90].

Von außerdeutschen Gesundheitsinstituten, wie dem NICE in England und Wales werden ICERs und QALYs für CUAs von Medikamenten verwendet. Das NICE hat für CUAs einen Schwellenwert von 20.000 £–30.000 £ festgelegt [126].

Das GISAM verwendet, wie oben beschrieben, ebenfalls QALYs und ICURs: Da sich bei rheumatischen Erkrankungen der Therapieerfolg nicht nur durch Lebenszeit, sondern vor allem auch durch die QoL des Patienten widerspiegelt, ist die Verwendung von QALYs hier sinnvoll. Es ist so möglich, den Kostenzuwachs und den Zuwachs an QALYs mit einer Behandlungsalternative zu vergleichen.

3.1.3. Bewertung von direkten und indirekten Kosten

Direkte Kosten umfassen Kosten für Medikamente und Kosten für Verwaltung und Behandlung, gemessen am einheitlichen Bewertungsmaßstab. Das GISAM ist so konfiguriert, dass alle Berechnungen mit und ohne Mehrwertsteuersatz und Arzneimittelzwangsrabatten durchführbar sind; es werden sowohl Brutto- als auch Nettokosten berechnet. Dies ist wichtig für den internationalen Vergleich der Ergebnisse.

Bei Arzneimitteln fallen Kosten und Nutzen zeitlich oft weit auseinander. Sie sollten aber in der ökonomischen Analyse untersuchbar gemacht werden und die Situation in Deutschland zum Zeitpunkt der Evaluation wiedergeben [48]. Das IQWiG schlägt hierzu eine Abzinsung vor. In Anlehnung an die langfristigen, internationalen Kapitalmarktkosten wurde eine Inflationsrate von 3 % verwendet.

Die direkten Kosten werden für jedes Quartal der Behandlung berechnet. In der Regel sind die Kosten für das erste Quartal K_{Q1} höher als in den Folgequartalen. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass vor Therapiebeginn mit Biologika Diagnostik z.B. Röntgen-Thorax-Aufnahme, Quantiferon-Test oder Hepatitis-Diagnostik nötig ist. IFX wird zudem im Schema Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen und damit im ersten Quartal häufiger verabreicht. Das GISAM berücksichtigt diese kostentreibenden Faktoren, indem die Kosten für das erste Quartal K_{Q1} gesondert von den Kosten der Folgequartale K_{Qn} aufgelistet werden.

Neben den direkten Kosten werden auch indirekte Kosten mit in die CUA einbezogen. Dies sind zum Beispiel Kosten für Arbeitsunfähigkeit, Produktivitätsausfall und Erwerbsminderungsrente. Indirekte Kosten lassen sich im Gegensatz zu den direkten Kosten nicht anhand von Preislisten berechnen, sondern müssen in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer bestimmt werden.

3.2. Daten des GISAM

3.2.1. Patientendaten

Zur Berechnung benötigt das GISAM zahlreiche Patientendaten. Notwendig sind Daten zu Geschlechterverteilung der Krankheit, Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn, Durchschnittsalter bei Diagnosestellung, Mortalitätsrate der Patienten und durchschnittlicher Zeit in Therapie. Für diese Daten ist zudem immer ein

Streuungsmaß erforderlich, um jedem der 10.000 Patienten zufällige Anfangscharakteristika zuordnen zu können. Bei der Recherche wurde eine umfangreiche Literaturlauswertung der Meta-Datenbank PubMed durchgeführt. Daten fanden sich vor allem in Langzeitstudien.

Bei der Literaturlauswertung zu Prävalenz und Klinik in Abhängigkeit vom Geschlecht lässt sich feststellen: Im Wesentlichen ist die Klinik der AS bei Frauen und Männern gleich. Bei Frauen lässt sich jedoch ein schleichender Krankheitsverlauf feststellen, der mit weniger Ankylose einhergeht [36, 124]. Bei Männern ist die AS durch die früheren krankheitstypischen Veränderungen radiologisch eher zu erkennen. Durch die unspezifischen Rückenschmerzen sind Fehldiagnosen bei Frauen häufiger als bei Männern. Die Diagnosestellung bei Frauen erfolgt daher oft etwas später als bei Männern [36, 63, 141]. Dies könnte auch einer der Gründe sein, weshalb die Prävalenz bei Frauen in der Vergangenheit unterschätzt wurde: West [165] ging im Jahr 1949 von einem Verhältnis von 10 : 1 für Männer zu Frauen aus. Diese große Disproportion wurde für lange Zeit als richtig erachtet, aktuelle Studien sehen aber einen wesentlich geringeren Unterschied [124]. Heute wird angenommen, dass Männer etwas häufiger betroffen sind [25]. Das GISAM verwendet Daten einer groß angelegten Metaanalyse zur weltweiten Prävalenz von AS [54], die von einer Geschlechterverteilung von 3,8:1 in Europa ausgeht. Das Modell nimmt daher einen Prozentsatz von 20,83 % weiblicher Patienten an.

Weiterhin ist bei Männern nach 30–40 Krankheitsjahren oft ein Rückgang der Schmerzen erkennbar, eine vollständige Schmerzfreiheit ist aber selten. Im Gegensatz dazu nimmt bei Frauen der Anteil mit starken Schmerzen zu: Die langsamere und seltenere Versteifung bei weiblichen Patienten scheint auch einen Rückgang von Schmerzen zu verhindern [69]. Auch Schwangerschaft bringt, im Gegensatz zu einigen anderen Autoimmunerkrankungen, weder Besserung noch Verschlechterung der Beschwerden. Bei der Mehrzahl bleiben unveränderte Schmerzen bestehen [71]. Arends et al. [7] kommen zum Schluss, dass Frauen schlechter auf eine Therapie mit TNF-Blockern ansprechen, es fehlen allerdings quantifizierbare Daten, die im GISAM berücksichtigt werden könnten.

Die medikamentöse Therapie aller Patienten beginnt laut ASAS-Leitlinie nach der Diagnose der AS zunächst mit NSAR. Falls keine Verbesserung eintritt, folgt die Behandlung mit TNF-Blockern. In der klinischen Praxis zeigt sich jedoch häufig eine große zeitliche Differenz zwischen dem Auftreten erster Symptome und Diagnosestellung: Nach Feldtkeller et al. [70] vergehen zwischen Krankheitsbeginn und Diagnose 8,8 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von 7,6. Eine weitere Studie mit Daten aus dem dänischen DANBIO-Register kommt auf eine Zeitdifferenz

von 88 (SD=79) Monaten zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung [150]. Ein Hauptgrund ist wahrscheinlich das unspezifische Symptom des tief sitzenden Rückenschmerzes bei Erkrankungsbeginn und die zahlreichen Differenzialdiagnosen: Chronische Rückenschmerzen treten mit einer Prävalenz von 23 % auf, wobei nur bei 15 % spezifische Ursachen erkannt werden [61]. Die Prävalenz aller SpAs beträgt dagegen lediglich 0,4 %–2 %, wobei die AS mit 0,1 %–1,4 % die am häufigsten auftretende und wichtigste SpA ist; für Deutschland beträgt deren Prävalenz 0,3 %–0,5 % [30, 36, 142]. Die Diagnosestellung ist somit in der klinischen Praxis schwierig. Sullivan et al. [154] untersuchten, ob bei Patienten, die eine TNF-Blocker-Therapie erhalten, dieser zeitliche Unterschied bei der Diagnosestellung von dem bei Patienten ohne TNF-Blocker-Therapie abweicht. Bei einer Zeitdifferenz von 5,7 (SD=5,4) Jahren in der Patientengruppe mit TNF-Blockern und 5,4 (SD=4,1) Jahren in der Gruppe ohne TNF-Blocker-Behandlung, kommt die Studie zu dem Schluss: Es gibt keinen Bezug zwischen der Zeitverzögerung bei der Diagnosestellung und TNF-Blocker-Therapie; die Zeitdauer beträgt nach Sullivan et al. [154] durchschnittlich 6 (SD=4,76) Jahre bis zur Diagnosestellung.

Diese Gegebenheiten verzögern auch die Zeit bis zur Behandlung nach ASAS-Leitlinien stark. Das GISAM berücksichtigt dies und orientiert sich am klinischen Alltag. Es geht davon aus, dass zu Beginn der Symptome mit NSAR anbehandelt wird, wie es in der Praxis z.B. durch den Hausarzt erfolgt. Es erfolgt keine Umstellung auf TNF-Blocker vor der Diagnosestellung, da für TNF-Blocker in diesem Fall keine Zulassung besteht. Bei Diagnosestellung geht das Modell von einem Beginn mit TNF-Blockern aus, da ausschließliche NSAR-Therapie keinen ausreichenden Wirkerfolg gebracht hat und dem Patienten diese Behandlungsoption nicht weiter vorenthalten werden kann. Die TNF-Blocker-Therapie wird 3 Monate nach Diagnosestellung begonnen, in den ersten 3 Monaten nach Diagnosestellung wird mit NSAR in voller Dosis behandelt. Dies berücksichtigt sowohl den klinischen Alltag als auch die ASAS-Richtlinien.

Das GISAM verwendet die Daten der an deutschen und österreichischen Patienten durchgeführten Studie von Feldtkeller et al. [70], aus der ein Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn von 25,1 (SD=8,5) Jahren, ein Durchschnittsalter bei Diagnose von 33,8 (SD=9,5), und eine durchschnittliche Verzögerung bis zur Diagnosestellung von 8,8 (SD=7,6) Jahren annimmt. In der Sensitivitätsanalyse wird dies mit einer durchschnittlichen Verzögerung der Diagnosestellung von 6 (SD=4,76) Jahren verglichen, wie sie von Sullivan et al. [154] beschrieben ist. Ebenfalls wird der Fall einer Diagnosestellung nach 1,00 (SD=0) Jahren in der Sensitivitätsanalyse untersucht.

Im GISAM erhalten grundsätzlich alle Patienten eine NSAR-Behandlung, da jeder Patient mit aktiver und symptomatischer Erkrankung eine kontinuierliche Therapie mit NSAR erhalten sollte [29, 100], falls keine Kontraindikationen vorliegen. In Diskussion ist, ob NSAR dauerhaft auch bei asymptomatischen Patienten eingesetzt werden sollen, um die Osteoproliferation zu bremsen: Mehrere Studien kommen zu dem Schluss, dass die Dauereinnahme radiologisch nachweisbar Schäden verhindert [134, 164]. Andere Studien sehen keinen krankheitsmodifizierenden Einfluss von NSAR [132]. Gegen eine Dauermedikation spricht das Risiko für gastrointestinale und kardiovaskuläre Erkrankungen durch NSAR. Häufige Folgen sind gastroduodenale Ulcera und Schädigung der Magenschleimhaut, sowie Nierenfunktionsstörungen, Wasser- und NaCl-Retention und Blutdrucksteigerung. Seltener können Exantheme, Blutbildungsstörungen, Leberfunktionsstörungen und zentralnervöse Symptome auftreten [116]. Das Risiko für gastrointestinale Beschwerden und Blutungen ist weitgehend dosisabhängig [104, 113]. Für RA-Patienten mit gastrointestinalen Symptomen hat man ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen festgestellt. Dieses besteht ebenfalls für Patienten mit gastroduodenalen Ulcera in der Anamnese [2]. Risikogruppe für NSAR-Nebenwirkungen sind Patienten mit gastroduodenalen Ulcera im Vorbefund und Patienten mit Begleitmedikation von Antikoagulantien wie Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Warfarin oder von Kortikosteroiden. Diesen wird von Lanza et al. [110] die kombinierte Therapie mit selektiven COX-2-Inhibitoren und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder Misoprostol empfohlen, oder, falls möglich, die Wahl einer alternativen Therapie. Eine Kombination aus NSAR mit PPIs oder die alternative Gabe von Coxiben reduzieren das Risiko für Ulcera signifikant [110]. Daher erhalten alle Patienten im GISAM prophylaktisch auch PPI.

Bei einer kontinuierlichen Therapie wird eine Überwachung von Blutbild, Kreatinin/GFR, Transaminasen und Urinstatus vor Therapiebeginn und dann alle drei Monate empfohlen [2], was bei Berechnung der direkten Kosten im GISAM berücksichtigt wird. Patienten mit *Helicobacter-pylori*-Infektion wird vor NSAR-Gabe eine Eradikationstherapie empfohlen, da dies das Risiko von Ulcera verringert. Auch aus ökonomischen Gesichtspunkten scheint eine Eradikationstherapie vor NSAR-Gabe zur primären Prävention von Ulcera sinnvoll [110]. Von Lanza et al. [110] wird daher empfohlen, Patienten, die eine NSAR-Therapie erhalten sollen, immer auf eine *Helicobacter-pylori*-Infektion zu testen. In den ASAS-Empfehlungen wird nicht darauf eingegangen, ob ein Test erfolgen sollte, weshalb dies auch nicht im GISAM berücksichtigt wird. Im GISAM erhält der Patient standardmäßig Ibuprofen 400 mg im Schema 1-1-1-1 und Omeprazol 20 mg 1-0-0, obwohl im klinischen Alltag auch der

Einsatz von anderen Medikamenten möglich und verbreitet ist. Für jedes Präparat lässt sich ein eigenes Nutzen-Nebenwirkungs-Profil feststellen; welches zum Einsatz kommt, sollte im klinischen Alltag individuell festgelegt werden: Es gibt keine klare Evidenz, dass ein NSAR besser ist, als das andere [104]. Günstig ist eine Verordnung, welche die Tagesrhythmik der Schmerzen bei der AS berücksichtigt. Für die Morgensteifigkeit ist ein schnell einsetzendes Präparat (z.B. Diclofenac) günstig, am Abend kann ein länger wirkendes oder retardiertes Präparat zum Einsatz kommen [168].

In der weiteren Behandlungsabfolge im GISAM wird der Patient dann mit TNF-Blockern, das heißt in der vorliegenden Analyse mit einem IFX-Biosimilar oder dem Referenzprodukt, behandelt. Diese Behandlung wird fortgeführt bis zum Tod des Patienten, dem Lebensalter von 100 Jahren oder Behandlungsabbruch z.B. wegen Wirkverlust oder dem Auftreten von Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führen. Um die Robustheit der Ergebnisse weiter zu überprüfen, wird in Sensitivitätsanalysen die maximale Behandlungsdauer auf 5 Jahre und 10 Jahre begrenzt.

Die Wahrscheinlichkeit des Versterbens eines Patienten berechnet das GISAM aus Sterbetafeln des Statistischen Bundesamtes [152]. Allerdings zeigen sich Unterschiede bei der Mortalitätsrate von AS-Patienten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung. In einer Übersichtsarbeit von Zochling et al. [171] wird eine um den Faktor 1,32 bis 1,80 gesteigerte Mortalitätsrate bei AS-Patienten beschrieben. Zu beachten ist jedoch, dass AS-Patienten früher auch durch Bestrahlung behandelt wurden. Das steigerte durch die Risikoerhöhung einer malignen Erkrankung seinerseits wieder die Mortalitätsrate [44]. Für die Modellrechnung im GISAM wurden Studien ausgeschlossen, bei denen Patienten durch Radiotherapie behandelt wurden. Vor allem Studien zwischen 1965 und 1987 arbeiten häufig mit diesem Patientenkollektiv [171]. Das GISAM rechnet mit einer 1,5-fach gesteigerten Mortalität, wie von Lehtinen [112] beschrieben. Diesen Faktor verwendet auch eine andere CEA für Biologika bei AS-Patienten in Deutschland [123]. Es muss allerdings bemerkt werden, dass zum Studienzeitpunkt 1993 [112] noch keine Biologikatherapie in klinischer Anwendung war. Da laut Zochling et al. [171] die Krankheitsaktivität auf die Mortalität Einfluss haben könnte, wäre auch der Einfluss einer Biologikatherapie denkbar. Die Korrelation von Krankheitsaktivität und Mortalitätsrate bei der AS wurde auch von Bakland et al. [10] festgestellt, wo eine um 1,61-fach gesteigerte Mortalität beschrieben wird, wobei Männer ein etwas erhöhtes Risiko (1,63) im Vergleich zu Frauen (1,38) haben.

Generell lässt sich sagen, dass auch aktuelle Studien, wie die von Buschiazzi et al. [45] und Exarchou et al. [66], eine gesteigerte Mortalitätsrate von AS-Patienten im

Vergleich zur Gesamtbevölkerung feststellen. Geringer sozioökonomischer Status, allgemeine Begleiterkrankungen und chirurgischer Hüftersatz korrelieren mit einer gesteigerten Sterblichkeit bei AS-Patienten [66]. Das GISAM rechnet mit dem Faktor 1,5 [112], in der Sensitivitätsanalyse wird der Faktor 1,61 [10] verwendet.

Weiterhin benötigt das GISAM Daten zum Behandlungsabbruch bei TNF-Blockern. Viele Patienten mit einer AS erfahren in ihrer Behandlung eine Umstellung oder ein Absetzen der Medikation. Kang et al. [93] untersuchten die drug survival rate von TNF-Blockern bei AS-Patienten zwischen 2002 und 2011: 21,0 % der Patienten brachen die Behandlung mit TNF-Blockern innerhalb des Studienzeitraums ab. Die Hauptgründe waren unerwünschte Ereignisse (39,7 %) und Wirkverlust bzw. Fehlen der erwünschten Wirkung (33,3 %). Bei García-Lagunar et al. [74] brachen 25,0 % der Patienten wegen unerwünschten Ereignissen und 50 % wegen Ineffektivität ab. Biggioggero et al. [18] kommen in ihrer Studie zur drug survival rates zwischen 1999–2013 sogar auf 49,4 % Therapieabbruch bei den SpA-Patienten.

Mit dem größten italienischen Register für rheumatische Erkrankungen, dem GISEA-Register [111], wird unter anderem die drug survival time bei Biologikatherapie analysiert. Die längste drug survival time hat IFX mit 16,5 (SD=21,3) Monaten bei Erstbehandlung und 19,6 (SD=15,5) Monaten bei Zweitbehandlung, sowie ETA mit 13,8 (SD=16,9) bei Erst- und 27,9 (SD=18,4) Monaten bei Zweitbehandlung. Häufigste Gründe für den Therapieabbruch sind Wirkverlust bzw. Fehlen der erwünschten Wirkung in 32,9 % und unerwünschte Ereignisse in 29,8 %, sowie Wirkverlust mit 13,8 %. Ein kritischer Punkt ist jedoch, dass diese Daten alle rheumatologischen Patienten umfassen, und keine gesondert für AS-Patienten ausgewiesen sind. Sowohl Biggioggero et al. [18], als auch Carmona et al. [47] kommen zu dem Ergebnis, dass SpA-Patienten seltener die Therapie wechseln als RA-Patienten. Zu gleichem Ergebnis kommen auch Brocq et al. [42]; es scheint, dass IFX bei AS-Patienten die niedrigsten Raten für einen Therapieabbruch hat. Laut Pavelka et al. [130] gibt es keinen Unterschied in der drug survival time zwischen den Medikamenten IFX und ETA. In einer Untersuchung von südamerikanischen Patienten mittels des brasilianischen Registers von Biologikatherapie bei rheumatischen Erkrankungen BIOBADABRASIL beträgt die TNF-Blocker drug survival time 63,08 Monate [68]. Das GISAM verwendet eine drug survival rate von 43,7 (SD=25,6) Monaten für IFX aus der groß angelegten Studie von Fabbroni et al. [67].

Eine Übersicht über die im GISAM verwendeten Patientencharakteristika gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: Patientencharakteristika des GISAM

Zykluslänge (Jahre)	0,5
Weibliche Patienten (%)	0,2083
Durchschnittsalter bei Beginn	25,1
SD	8,5
BASFI Score bei Beginn	6,2
SD	2,2
Maximale Behandlungsdauer	100
Natürliche BASFI-Veränderung pro Jahr	0,126
BASFI-Veränderung unter NSAR-Therapie pro Jahr	0,126
Mortalitätsfaktor 1	1,5
Mortalitätsfaktor 2	1,61

3.2.2. Effektivitätsdaten

Um den Outcome der Therapie zu evaluieren, benötigt das GISAM Daten zur Wirksamkeit. Erforderlich sind BASFI-Werte vor Therapie, BASFI-Progression ohne Therapie und Daten zur BASFI-Veränderung mit der jeweiligen Therapie.

Das GISAM arbeitet mit den BASFI-Daten aus der PLANETAS-Studie [129]. In dieser groß angelegten, multinationalen, doppelt verblindeten Studie wurde der Therapieerfolg von Remicade® und dem IFX-Biosimilar CT-P13 mit Handelsnamen Inflectra® und Remsima® verglichen. Patienten beider Gruppen wurden randomisiert (1:1) und erhielten jeweils 5 mg/kg Körpergewicht Biosimilar (n=125) oder Referenzprodukt IFX (n=125). Die Applikation erfolgte nach Leitlinie in Woche 0, 2, 6 und dann alle 8 Wochen. In Woche 30 zeigte sich eine Verbesserung von 20 % bzw. 40 % nach ASAS20- und ASAS40-Response-Kriterien von 70,5 % und 51,8 % für CT-P13, sowie von 72,4 % und 47,4 % für IFX. Der durchschnittliche BASFI-Score der Patienten verbesserte sich von einem Ausgangswert von 6,3 in beiden Gruppen bis Woche 14 um -2,2 bei CT-P13 und -2,4 bei IFX-Therapie. In Woche 30 zeigte sich eine Verbesserung um -2,6 bei CT-P13 und -2,2 bei IFX [128]. 210 Patienten (84 %) absolvierten die Studienfortsetzung für 54 Wochen Behandlung. ASAS20- und ASAS40-Response war in beiden Gruppen vergleichbar. Zudem wurde kein

Unterschied zwischen den Gruppen bei der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, Infektionen und Reaktionen, die auf Infusionen zurückzuführen sind, festgestellt. Der Ausgangs-BASFI in der CT-P13-Gruppe war 6,2 (SD=1,9) und 6,2 (SD=2,2) in der IFX-Gruppe. Die Therapie führte zu einer BASFI-Verbesserung in Woche 54 um -2,9 (SD=2,3) unter CT-P13 und -2,7 (S=2,1) unter IFX. In einer weiteren Studienfortsetzung wurde nach 102 Wochen die Umstellung von IFX auf CT-P13 evaluiert. Es zeigten sich ähnliche ASAS20- und ASAS40-Werte in beiden Gruppen, zudem wurde die Medikamentensicherheit gleich beurteilt. Der BASFI verbesserte sich auf 3,10 in der IFX-Gruppe und auf 3,25 in der Gruppe mit Patienten, die auf CT-P13 umgestellt wurden [129]. Eine Studie von Benucci et al. [17] zeigte ähnliche Ergebnisse: Nach Umstellung von IFX Remicade® auf Biosimilar kam es bei einem Ausgangs-BASFI von 2,34 (SD=1,3) 6 Monate nach der Umstellung zu einer BASFI-Veränderung auf 2,17 (SD=1,2). Detaillierte Ergebnisse sind auch in der Übersichtsarbeit von Conti et al. [50] dargestellt.

Darüber hinaus benötigt das GISAM Daten zur natürlichen BASFI-Progression. Eine Querschnittstudie an 1000 Patienten in Großbritannien [101, 102] errechnete eine mittlere BASFI-Progression von 0,07 pro Jahr. Taylor et al. [158] kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Eine longitudinale Studie über 5 Jahre mit 74 Patienten in Großbritannien ermittelte eine BASFI-Progression von 0,126 pro Jahr [137]. Untersucht wurde auch die Veränderung der Progressionsrate unter NSAR-Einnahme; es war allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne NSAR-Therapie nachweisbar. Diese Werte fanden bereits in einer CUA von Kobelt et al. [102] Anwendung. Das GISAM rechnet mit einer natürlichen BASFI-Progression von 0,126 pro Jahr ohne Therapie und unter NSAR-Einnahme [137]. In der Sensitivitätsanalyse wird eine BASFI-Progression von 0,07 pro Jahr [101, 102, 137] untersucht.

3.2.3. Kostendaten

Auf Seite der direkten Kosten werden im GISAM Medikamentenkosten und administrative Kosten mit einbezogen. Zur Ermittlung wurde der einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) in der zum Zeitpunkt der Erstellung der Arbeit gültigen Fassung verwendet.

Die Kosten für das erste Quartal Q_1 werden stets gesondert von den Kosten der Folgequartale Q_n aufgelistet. Wegen der Diagnostik vor Therapiebeginn und der häufigeren IFX-Gabe in Q_1 , sind die Kosten in Q_1 höher als die Kosten der Quartale Q_n .

Die einzelnen Kostenstellen der administrativen Kosten sind mit EBM-Nummern in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5: Kostenstellen der administrativen Kosten

EBN-Nummer	Bezeichnung	Betrag
01321	Grundpauschale für Ärzte, Institute und Krankenhäuser	16,59 €
13700	Zusatzpauschale Behandlung Indikationsbezogen	19,93 €
02101	Infusion	16,38 €
13701	Zusatzpauschale Rheumatologische Funktionsdiagnostik bzw. rheumatologisches Assessment mittels Untersuchungsinventaren	16,80 €
40144	Kostenpauschale für fotokopierte oder EDV-technische reproduzierte Befundmitteilungen, Berichte, Arztbriefe und andere patientenbezogene Unterlagen	0,13 €
40120	Kostenpauschale für die Versendung bzw. den Transport von Briefen, Szintigrammen und/oder schriftlichen Unterlagen, Kostenpauschale für Telefax	0,55 €
34220	Röntgenaufnahmen des knöchernen Thorax und/oder seiner Teile	9,91 €
32823	Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleosidanaloga	89,50 €
32764	Differenzierung von Tuberkulosebakterien	28,40 €
32461	Rheumafaktor (RF)	4,20 €

Die Medikamentenkosten wurden der Roten Liste 2017 [140] entnommen. Um die Aktualität zu gewährleisten, wurden diese mit den Preisen der Versandapotheke DocMorris N.V. unter der Internetseite <http://www.docmorris.de> verglichen. Da es sich um Festpreise handelt, sind die Preise mit jeder anderen Apotheke identisch. Es wurde stets die größte Abgabemenge von 5 x 100 mg gewählt. Die Preise wurden inklusive gesetzlichem Zwangsrabatt (iRab) und exklusive gesetzlichem Zwangsrabatt (eRab), sowie inklusive Mehrwertsteuer (iMwSt) und exklusive Mehrwertsteuer (eMwSt) berechnet. Der Zwangsrabatt beträgt momentan 7 % (vgl. § 130 Abs. 1 SGB V). Für Generika gelten Festbeträge (vgl. § 35 SGB V). Dosierung und Anwendungsschemata folgen ASAS-Richtlinien und der klinischen Praxis. Eine detaillierte Auflistung der ermittelten Medikamentenkosten kann Tabelle 6 entnommen werden. Die Kosten errechnen sich anhand von Dosis(D) und Preis(P) pro Packung (Pkg).

Tabelle 6: Medikamentenkosten

Therapie	Wirkstoff / mg	P / Pkg	D / Pkg	P / D	Schema
NSAR	Ibuprofen 400 mg	4,79 €	100	0,05 €	taglich 1-1-1-1
	Omeprazol 20 mg	5,67 €	14	0,41 €	taglich 1-0-0-0
Remicade®	Infliximab 100 mg	4.550,12 €	5	910,02 €	Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen je 4 D
Inflectra®	Infliximab 100 mg	3.506,19 €	5	701,24 €	Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen 4 D
Remsima®	Infliximab 100mg	3.752,81 €	5	750,56 €	Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen je 4 D

Aus administrativen Kosten und kumulativen Medikamentenkosten kann das Modell die direkten Kosten berechnen. Das Ergebnis zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Direkte Kosten

	NSAR	Remicade®	Remsima®	Inflectra®
Kosten Q1+Q2	215,38 €	16.649,00 €	13.778,68 €	12.890,86 €
Kosten Qn+Qn	215,38 €	11.061,04 €	9.147,50 €	8.555,62 €
Kosten Q1+Q2 eMwSt iRab	198,24 €	18.749,81 €	15.533,76 €	14.539,00 €
Kosten Qn+Qn eMwSt iRab	198,24 €	9.317,47 €	7.709,45 €	7.212,07 €
Kosten Q1+Q2 eMwSt eRab	191,21 €	17.320,99 €	14.355,31 €	13.437,99 €
Kosten Qn+Qn eMwSt eRab	191,21 €	8.603,06 €	7.120,22 €	6.661,57 €
Kosten Q1+Q2 iMwSt eRab	208,36 €	20.808,14 €	17.231,41 €	16.125,09 €
Kosten Qn+Qn iMwSt eRab	208,36 €	10.346,63 €	8.558,27 €	8.005,12 €
Quartalskosten				
Kosten Q1	107,69 €	11.118,48 €	9.204,93 €	8.613,05 €
Kosten Qn	107,69 €	5.530,52 €	4.573,75 €	4.277,81 €
Kosten Q1 eMwSt iRab	99,12 €	9.374,90 €	7.766,88 €	7.269,50 €
Kosten Qn eMwSt iRab	99,12 €	4.658,73 €	3.854,72 €	3.606,04 €
Kosten Q1 eMwSt eRab	95,61 €	8.660,49 €	7.177,65 €	6.719,00 €
Kosten Qn eMwSt eRab	95,61 €	4.301,53 €	3.560,11 €	3.330,78 €
Kosten Q1 iMwSt eRab	104,18 €	10.404,07 €	8.615,70 €	8.062,55 €
Kosten Qn iMwSt eRab	104,18 €	5.173,31 €	4.279,14 €	4.002,56 €
Q1 Medikamentenkosten vorbehaltlich MwSt und Rab	53,69 €	10.920,29 €	9.006,74 €	8.414,86 €
Qn Medikamentenkosten vorbehaltlich MwSt und Rab	53,69 €	5.460,14 €	4.503,37 €	4.207,43 €
Q1 Administrative Kosten	54,00 €	198,19 €	198,19 €	198,19 €
Qn Administrative Kosten	54,00 €	70,38 €	70,38 €	70,38 €

Die indirekten Kosten müssen in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer bestimmt werden. Generell scheiden AS-Patienten nach langer Krankheitsdauer seltener als Patienten mit anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie RA oder Systemischem Lupus erythemathodes (SLE) aus dem Erwerbsleben aus. Deswegen nehmen die Erwerbsminderungsrenten mit der Krankheitsdauer bei RA und SLE auch stärker zu als bei AS-Patienten [118]. Die mittlere Arbeitsunfähigkeit dauert bei AS-Patienten verglichen mit den anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen allerdings länger an [89, 118]. Häufigkeiten zu Erwerbsminderungsrenten finden sich in der Statistik der gesetzlichen Rentenversicherung [57, 118].

Die mit der Erkrankung einhergehende Einschränkung im Alltagsleben erfordert oft die Inanspruchnahme von Hilfe und Pflege. Häufig wird diese Unterstützung aus der Familie geleistet. Dies wird von 80 % der Patienten als ausreichend angesehen. In 53 % leistet der Lebenspartner die Hilfe, in 17 % andere im Haushalt lebende Angehörige, in 12 % nicht im Haushalt lebende Angehörige (nicht publizierte Daten von A. Zink, vgl. [118]). Es fehlen allerdings Angaben zum zeitlichen Umfang und die Einordnung in Pflegestufen nach §15 SGB XI, weswegen sich im Modell keine Berechnungen machen lassen [118].

Das GISAM verwendet Daten aus der Kerndokumentation Deutscher Rheumazentren [118]. Diese sind in Tabelle 8 dargestellt. Berechnet sind die Kosten nach Humankapitalansatz (Human Capital Approach, HCA) und Friktionskostenansatz (Friction Cost Approach, FCA) mit einer Friktionsperiode von 58 Tagen unter der Annahme, dass nach Ablauf dieses Zeitraums frei werdende Stellen neu besetzt werden. Die Gesamtkosten sind die Kosten aus Arbeitsunfähigkeit (AU) und Erwerbsminderung (EM).

Tabelle 8: Indirekte Kosten nach Krankheitsdauer. Nach: [118]

Krankheitsdauer	<5 Jahre	5-10 Jahre	>10 Jahre
AU	3.103,00 €	2.075,00 €	2.131,00 €
EM-Rente HCA	3.444,00 €	4.064,00 €	9.530,00 €
EM-Rente FCA	547,00 €	646,00 €	1.514,00 €
Gesamt (AU+EM) HCA	6.547,00 €	6.139,00 €	11.661,00 €
Gesamt (AU+EM) FCA	3.650,00 €	2.721,00 €	3.645,00 €

Andere Studien berücksichtigen noch weitere indirekte Kosten wie z.B. für chirurgische Behandlung [121]. Weiterhin sind die Kosten für Physiotherapie im GISAM nicht

berücksichtigt. Es geht von der Annahme aus, dass Physiotherapie immer die Basis einer erfolgreichen Behandlung der AS ist. Die physikalische Medizin ist die grundlegende Therapiemethode für AS-Patienten und sollte stetig und unabhängig von der jeweiligen medikamentösen Therapie erfolgen.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse des Basecase-Szenarios

Patientencharakteristika im Basecase-Szenario sind ein Ausgangs-BASFI von 6,21, sowie ein mittleres Alter von 26,12 Lebensjahren. Patienten im Therapiealgorithmus NSAR–Remicade® gewinnen 4,61 QALYs durch die Behandlung bei einer mittleren Behandlungsdauer von 42,35 Jahren. Die mittlere Therapiedauer im Arm NSAR–Inflectra® beträgt 42,20 Jahre; hierdurch wird ein Gewinn von 4,86 QALYs erzielt. Bei Therapie mit NSAR–Remsima® lässt sich bei mittlerer Therapiedauer von 42,18 Jahren ein Gewinn von 4,90 QALYs erreichen.

Die direkten Kosten im Remicade®-Therapiearm belaufen sich auf 116.205,17 € mit MwSt und inkl. Zwangsrabatt. Sie sind höher als die Kosten im Inflectra®-Therapiearm mit 92.631,62 € und Remsima®-Therapiearm mit 97.986,02 €.

Um eine internationale Vergleichbarkeit der Kosten zu ermöglichen, wurde der MwSt-Satz von 19 % und der gesetzlich festgelegte Arzneimittelzwangsrabatt von 7 % abgezogen: Exklusive MwSt und Zwangsrabatt lassen sich als direkte Kosten für Remicade®-Therapie 96.407,67 €, für Inflectra® 77.194,65 € und für Remsima® 81.570,75 € ermitteln.

Die indirekten Kosten sind in allen Therapiearmen ähnlich mit 440.972,54 € für Remicade®, 439.314,28 € für Inflectra® und 439.058,06 € für Remsima®.

Die Gesamtkosten betragen für Remicade® mit MwSt und inkl. Zwangsrabatten 557.177,71 €; Inflectra®-Therapie senkt sie auf 531.945,90 € und Remsima®-Therapie auf 537.044,08 €. Unter Abzug von MwSt und Zwangsrabatt lassen sich als Gesamtkosten 537.380,21 € für Remicade®, 516.508,93 € für Inflectra® und 520.628,81 € für Remsima® ermitteln.

Die ICURs der Therapiearme mit Inflectra® und Remsima® sind negativ im Vergleich zum Arm mit Remicade®. Dies bedeutet, dass mehr QALYs bei geringeren Kosten

erzielt werden können. Eine Übersicht der Ergebnisse des Basecase-Szenarios gibt Tabelle 9.

Tabelle 9: Ergebnisse des Basecase

	Remicade®	Inflectra®	Remsima®
Alter	26,12	26,12	26,12
Geschlecht	0,79	0,79	0,79
BASFI	6,21	6,21	6,21
Behandlungsdauer	42,35 a	42,20 a	42,18 a
Erzielte QALYs	4,61	4,86	4,90
Direkte Kosten			
iMwSt	116.205,17 €	92.631,62 €	97.986,02 €
eMwSt iRab	103.730,06 €	82.897,95 €	87.643,87 €
eMwSt eRab	96.407,67 €	77.194,65 €	81.570,75 €
iMwSt eRab	114.278,51 €	91.113,99 €	96.392,65 €
Indirekte Kosten	440.972,54 €	439.314,28 €	439.058,06 €
Gesamtkosten			
iMwSt iRab	557.177,71 €	531.945,90 €	537.044,08 €
eMwSt iRab	544.702,60 €	522.212,23 €	526.701,93 €
eMwSt eRab	537.380,21 €	516.508,93 €	520.628,81 €
iMwSt eRab	555.251,05 €	530.428,27 €	535.450,70 €
ICURs			
eMwSt eRab	116.568,38 €	106.277,56 €	106.250,78 €

In den einzelnen Patientenpfaden lässt sich für jeden Patienten Kosten, BASFI und Gewinn an QALYs einsehen. Die Änderungen sind in 6-monatigen Abständen aufgezeichnet.

Eine Übersicht über einige Patientenpfade im Basecase-Szenario gibt Tabelle 10 für den Therapiearm NSAR-Remicade®, Tabelle 11 für den Therapiearm NSAR-Inflectra® und Tabelle 12 für den Therapiearm NSAR-Remsima®.

Tabelle 10: Patientenpfade für den Therapiearm 1 – Remicade®

Patient Nr.		Simulationszeit / a											
		0,0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	...	100,0
1	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	33878,02	48212,56	51701,44	55190,32	58679,20	61964,08	...	348739,84
	BASFI	4,20	4,32	4,38	4,45	4,45	1,97	1,97	2,04	2,10	2,16	...	Verstorben
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	0,07	0,14	0,22	0,29	0,37	0,45	...	4,37
2	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	64248,72
	BASFI	5,56	5,69	5,75	5,82	5,88	5,94	6,01	6,07	6,13	6,19	...	Verstorben
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...
3	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	576867,94
	BASFI	5,84	5,96	6,02	6,09	6,15	6,21	6,28	6,34	6,40	6,47	...	Verstorben
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	-0,49
4	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	458627,16
	BASFI	5,36	5,49	5,55	5,62	5,68	5,74	5,81	5,87	5,93	5,99	...	Verstorben
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	4,32
5	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	650849,22
	BASFI	4,25	4,37	4,44	4,50	4,56	4,63	4,69	4,75	4,81	4,88	...	Verstorben
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	10,13
6	Kosten / €	3488,88	6977,76	26900,26	41234,80	55569,34	69903,88	84238,42	98572,96	112907,50	127038,04	...	701523,84
	BASFI	6,14	6,27	6,27	5,95	5,95	5,95	5,95	5,95	5,95	5,95	...	Verstorben
	QALYs	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,05	0,07	0,09	0,11	0,14	...	1,73
...
9997	Kosten / €	3488,88	6977,76	26900,26	41234,80	44723,68	48212,56	51701,44	55190,32	58679,20	61964,08	...	554299,76
	BASFI	8,02	8,14	8,14	1,68	1,68	1,75	1,81	1,87	1,93	2,00	...	Verstorben
	QALYs	0,00	0,00	0,19	0,38	0,57	0,76	0,95	1,14	1,33	1,52	...	14,09
9998	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	569760,58
	BASFI	3,36	3,48	3,55	3,61	3,67	3,73	3,80	3,86	3,92	3,99	...	Verstorben
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	4,03
9999	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	807857,48
	BASFI	5,36	5,49	5,55	5,61	5,68	5,74	5,80	5,87	5,93	5,99	...	Verstorben
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	5,81
10000	Kosten / €	3488,88	6977,76	26900,26	41234,80	55569,34	69903,88	84238,42	98572,96	112907,50	127038,04	...	407583,30
	BASFI	4,15	4,28	4,28	1,67	1,67	1,67	1,67	1,67	1,67	1,67	...	Verstorben
	QALYs	0,00	0,00	0,08	0,16	0,24	0,32	0,40	0,49	0,58	0,67	...	4,83

Tabelle 11: Patientenpfade für den Therapiearm 2 – Inflectra®

Patient Nr.		Simulationszeit / a											...	100,0
		0,0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5			
1	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	340399,16	
	BASFI	3,49	3,62	3,68	3,75	3,81	3,87	3,93	4,00	4,06	4,12	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	0,84
2	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	559508,00	
	BASFI	7,76	7,88	7,95	8,01	8,07	8,14	8,20	8,26	8,33	8,39	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	7,19
3	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	310169,76	
	BASFI	3,05	3,18	3,24	3,31	3,37	3,43	3,50	3,56	3,62	3,68	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	0,92
4	Kosten / €	3488,88	6977,76	23142,12	34971,24	46800,36	58629,48	62118,36	65607,24	69096,12	72381,00	...	776322,48	
	BASFI	10,00	10,00	10,00	7,09	7,09	7,09	7,09	7,15	7,21	7,28	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	0,08	0,17	0,25	0,34	0,42	0,50	0,58	0,66	...	2,25	
5	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	672085,36	
	BASFI	6,83	6,96	7,02	7,09	7,15	7,21	7,27	7,34	7,40	7,46	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	7,32
6	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	30119,88	41949,00	53778,12	57267,00	60755,88	64040,76	...	671248,16	
	BASFI	5,82	5,94	6,00	6,07	6,07	2,23	2,23	2,23	2,29	2,36	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	0,11	0,22	0,34	0,46	0,57	0,69	...	10,74	
...	
9997	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	44075,40	55700,52	...	732761,40	
	BASFI	7,17	7,30	7,36	7,42	7,49	7,55	7,61	7,68	7,68	8,98	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,05	-0,08	...	-0,58
9998	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	433381,72	
	BASFI	6,10	6,22	6,29	6,35	6,41	6,48	6,54	6,60	6,66	6,73	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	1,81
9999	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	340399,16	
	BASFI	3,55	3,68	3,74	3,80	3,86	3,93	3,99	4,05	4,12	4,18	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	0,83
10000	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	85671,24	
	BASFI	7,53	7,65	7,72	7,78	7,84	7,91	7,97	8,03	8,09	8,16	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	-0,04

Tabelle 12: Patientenpfade für den Therapiearm 3 – Remsima®

Patient Nr.		Simulationszeit / a											...	100,0
		0,0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5			
1	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	506101,14	
	BASFI	4,20	4,32	4,38	4,45	4,51	4,57	4,64	4,70	4,76	4,83	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	5,26
2	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	693796,82	
	BASFI	5,56	5,69	5,75	5,82	5,88	5,94	6,01	6,07	6,13	6,19	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	5,52
3	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	433550,58	
	BASFI	5,84	5,96	6,02	6,09	6,15	6,21	6,28	6,34	6,40	6,47	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	1,56
4	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	37985,46	50406,46	62827,46	75044,46	...	321838,50	
	BASFI	5,36	5,49	5,55	5,62	5,68	5,74	5,74	0,91	0,91	0,91	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,13	0,28	0,42	0,57	...	6,50	
5	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	27518,82	39939,82	52360,82	55849,70	59338,58	62827,46	66112,34	...	201741,10	
	BASFI	4,25	4,37	4,44	4,44	1,10	1,10	1,10	1,17	1,23	1,29	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	0,00	0,09	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,71	...	3,46	
6	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	273093,52	
	BASFI	6,14	6,27	6,33	6,39	6,46	6,52	6,58	6,65	6,71	6,77	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	-0,10	
...	
9997	Kosten / €	3488,88	6977,76	24029,94	36450,94	48871,94	61292,94	73713,94	86134,94	98555,94	110772,94	...	580717,74	
	BASFI	8,02	8,14	8,14	6,14	6,14	6,14	6,14	6,14	6,14	6,14	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	0,06	0,12	0,18	0,25	0,32	0,38	0,46	0,53	...	4,51	
9998	Kosten / €	3488,88	6977,76	24029,94	36450,94	48871,94	61292,94	64781,82	68270,70	71759,58	75044,46	...	543196,62	
	BASFI	3,36	3,48	3,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,13	0,19	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	0,10	0,21	0,31	0,42	0,53	0,64	0,75	0,85	...	9,73	
9999	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	593629,70	
	BASFI	5,36	5,49	5,55	5,61	5,68	5,74	5,80	5,87	5,93	5,99	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	0,16
10000	Kosten / €	3488,88	6977,76	10466,64	13955,52	17444,40	20933,28	24422,16	27911,04	31399,92	34684,80	...	127992,40	
	BASFI	4,15	4,28	4,34	4,41	4,47	4,53	4,60	4,66	4,72	4,78	...	Verstorben	
	QALYs	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02	...	-0,05

4.2. Sensitivitätsanalysen

In den Sensitivitätsanalysen werden die Auswirkungen unterschiedlicher Modellannahmen auf die Resultate untersucht. Die Ergebnisse des Basecase-Szenarios können mit diesen verglichen und so auf ihre Robustheit geprüft werden.

Zunächst wird eine Verringerung der BASFI-Progression auf 0,07 bei keiner Therapie und unter NSAR-Therapie angenommen. Zweitens werden die Auswirkungen einer Erhöhung der Mortalität auf den Faktor 1,61 geprüft. Die dritte Untersuchung betrachtet eine vom Basecase abweichende Dauer der Zeit bis zur Diagnosestellung. Hierfür werden 6,25 (SD=4,76) Jahre für die Zeit vom Auftreten erster Symptome bis Therapiebeginn mit Biologika angenommen. Auch ein Therapiebeginn nach 1,00 (SD=0) Jahren wird untersucht. Dies ist in der klinischen Praxis unrealistisch, prüft aber die Robustheit des Basecase-Szenarios. In der fünften Sensitivitätsanalyse wird die Auswirkung einer Inflationsrate von 3 % auf indirekte Kosten überprüft. In der sechsten und siebten Sensitivitätsanalyse wird das Modell auf eine Dauer von 5 und 10 Jahren begrenzt.

Die größte Veränderung zeigt sich bei Begrenzung der Behandlungsdauer. Bei einer maximalen Behandlungsdauer von 10 Jahren sinken die direkten Kosten exklusive MwSt und Rabatt um -60.577,91 € (-62,84 %) für Remicade®, -48.993,87€ (-63,47 %) für Inflectra® und -51.086,71€ (-62,63 %) für Remsima®. Die Gesamtkosten exklusive MwSt und Rabatt verändern sich um -438.919,69 € für Remicade®, -425.734,50 € für Inflectra® bzw. -427.552,40 € für Remsima®. Prozentual ist die Kostensenkung auch hier bei allen Therapiearmen ähnlich (-81,68 %, -82,43 % bzw. -81,01 %). Neben der Veränderung auf der Kostenseite verringern sich auch die erzielten QALYs erheblich auf 0,41 (-91,01 %) mit Remicade®, 0,43 (-91,19 %) mit Inflectra® und 0,44 (-91,12 %) mit Remsima®.

Noch deutlicher werden die Veränderungen bei Begrenzung der Behandlungsdauer auf 5 Jahre: Die direkten Kosten sinken exklusive MwSt und Rabatt um -84,01 % für Remicade®, -84,21 % für Inflectra® und -84,37 % für Remsima® (absolut -80.989,31 €, -65.004,97 € bzw. -68.817,73 €); die Gesamtkosten sogar um -91,11 % bei Remicade®, -91,36 % bei Inflectra® und -90,88 % bei Remsima® (absolut -489.593,98 €, -471.888,39 € bzw. -475.525,80 €). Der QALY-Zugewinn verringert sich um -97,61 %, -97,67 % bzw. -97,72 % und beträgt lediglich je 0,11 QALYs für alle drei Therapiearme.

Ein großer Kostenanstieg kann beobachtet werden, wenn man davon ausgeht, dass die indirekten Kosten aus dem Jahr 2002 [118] mit einer Inflationsrate von 3 %

angestiegen sind: Die Gesamtkosten steigen exklusive MwSt und Rabatt um 45,64 % (absolut 245.236,41€) für Remicade®, um 48,43 % (absolut 250.121,23 €) für Inflectra® und 50,86 % für Remsima® (absolut 249.860,80 €).

In den weiteren Simulationen sind moderate Veränderungen sichtbar. Bei Verringerung der BASFI-Progression auf 0,07 pro Jahr verringern sich die QALYs auf 4,07 für Remicade® (-11,77 %), 4,43 für Inflectra® (-8,85 %) und 4,37 für Remsima® (-10,82 %). Auf Kostenseite sind sowohl bei direkten Kosten (-0,45 %, 1,05 %, 0,85 % exklusive MwSt und Rabatt) als auch bei Gesamtkosten (-0,37 %, 1,05 %, 3,30 % exklusive MwSt und Rabatt) nur marginale Änderungen sichtbar.

Geringfügig sind die Änderungen auch bei Erhöhung der Mortalitätsrate der Patienten auf 1,61. Sowohl bei direkten Kosten (-0,05 %, 0,63 % bzw. -0,58 % exklusive MwSt und Rabatt), Gesamtkosten (-1,29 %, -0,69 % bzw. 1,29 % exklusive MwSt und Rabatt) als auch bei den QALYS (-1,95 %, 0,41 % bzw. -2,86 %) sind die Veränderungen minimal.

Bei Beginn der NSAR-Behandlung nach 6,25 (SD=4,76) Jahren sind die Kostenänderungen ebenfalls nur minimal. Die direkten Kosten verändern sich exklusive MwSt und Rabatt um 1,29 % (absolut 1.248,00 €) für Remicade®, 1,77 % (absolut 1.368,70 €) für Inflectra®, 1,47 % (absolut 1.197,23 €) für Remsima®; die Gesamtkosten verändern sich -0,25 % (absolut -1352,68 €), 0,25 % (absolut 1.281,35 €) und 3,71 % (absolut 4.239,64 €). Die Veränderung an QALYs ist hingegen in allen drei Therapiearmen ähnlich. Remicade® steigert den Zugewinn um 10,23 % auf 5,08, Inflectra® um 10,94 % auf 5,39 und Remsima® auf 5,35 um 9,11 %.

Noch deutlicher werden die Veränderung bei Begrenzung der NSAR-Therapie auf 1,00 Jahre für alle Patienten. Dies steigert den Zugewinn an QALYs mit 5,86 für Remicade® um 27,10 %, 6,18 für Inflectra® um 27,15 % und 6,26 für Remsima® um 27,82 %. Die Kosten bleiben hingegen auch hier stabil mit geringfügigen Änderungen in direkten Kosten 2,76 % (2.664,92 €), 2,94 % (2.266,36 €) und 3,34 % (2.721,48 €) exklusive MwSt und Rabatt für Remicade®, Inflectra® und Remsima®. Entsprechend unbedeutend fällt die Veränderung der Gesamtkosten aus: -0,62 % (-3.314,79 €), -0,35 % (-1.782,70 €) bzw. 3,22 % (1.373,92€) exklusive MwSt und Rabatt für Remicade®, Inflectra® und Remsima®.

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und den Vergleich zum Basecase gibt Tabelle 13.

Tabelle 13: Ergebnisse des Basecase und der Sensitivitätsanalysen

SIMULATION ARM	Basecase			BASFI-Veränderung = 0,07 a			Mortalität = 1,61		
	Remicade®	Inflectra®	Remsima®	Remicade®	Inflectra®	Remsima®	Remicade®	Inflectra®	Remsima®
KOSTEN C									
CDirekt									
iMwSt iRab	116.205,17	92.631,62 €	97.986,02 €	115.670,09	93.630,94 €	98.879,30 €	116.169,97	93.280,49 €	97.440,57 €
eMwSt iRab	103.730,06	82.897,95 €	87.643,87 €	103.263,63	83.768,27 €	88.394,11 €	103.690,19	83.435,37 €	87.144,69 €
eMwSt eRab	96.407,67 €	77.194,65 €	81.570,75 €	95.975,08 €	78.004,30 €	82.265,04 €	96.361,08 €	77.684,62 €	81.099,26 €
iMwSt eRab	114.278,51	91.113,99 €	96.392,65 €	113.763,32	92.071,71 €	97.223,49 €	114.248,33	91.719,75 €	95.853,58 €
CIndirekt	440.972,54	439.314,28	439.058,06	439.422,01	443.938,84 €	440.579,63	434.106,30	435.285,36 €	431.512,33
CGesamt									
iMwSt iRab	557.177,71	531.945,90	537.044,08	555.092,11	537.569,78 €	539.458,93	550.276,27	528.565,85 €	528.952,90
eMwSt iRab	544.702,60	522.212,23	526.701,93	542.685,64	527.707,12 €	528.973,74	537.796,48	518.720,73 €	518.657,02
eMwSt eRab	537.380,21	516.508,93	520.628,81	535.397,10	521.943,14 €	522.844,68	530.467,37	512.969,99 €	512.611,59
iMwSt eRab	555.251,05	530.428,27	535.450,70	553.185,33	536.010,55 €	537.803,12	548.354,62	527.005,11 €	527.365,91
ΔCDirekt									
iMwSt iRab				-535,08 €	999,32 €	893,28 €	-35,20 €	648,87 €	-545,45 €
eMwSt eRab				-432,59 €	809,65 €	694,29 €	-46,59 €	489,97 €	-471,49 €
ΔCGesamt									
iMwSt iRab				-2.085,60 €	5.623,88 €	2.414,85 €	-6.901,44 €	-3.380,05 €	-8.091,18 €
eMwSt eRab				-1.983,11 €	5.434,21 €	2.215,87 €	-6.912,84 €	-3.538,94 €	-8.017,22 €
ΔCDirekt [%]									
iMwSt iRab				-0,46 %	1,08 %	0,91 %	-0,03 %	0,70 %	-0,56 %
eMwSt eRab				-0,45 %	1,05 %	0,85 %	-0,05 %	0,63 %	-0,58 %
ΔCGesamt [%]									
iMwSt iRab				-0,37 %	1,06 %	0,45 %	-1,24 %	-0,64 %	-1,51 %
eMwSt eRab				-0,37 %	1,05 %	3,30 %	-1,29 %	-0,69 %	1,29 %
QALYS									
Gesamt	4,61	4,86	4,90	4,07	4,43	4,37	4,52	4,88	4,76
ΔQALYS				-0,54	-0,43	-0,53	-0,09	0,02	-0,14
ΔQALYS [%]				-11,77 %	-8,85 %	-10,82 %	-1,95 %	0,41 %	-2,86 %

SIMULATION ARM	NSAR-Behandlung = 6,25a; SD = 4,76			NSAR-Behandlung = 1a; SD = 0			Inflationsrate = 3%		
	Remicade®	Inflectra®	Remsima®	Remicade®	Inflectra®	Remsima®	Remicade®	Inflectra®	Remsima®
KOSTEN C									
CDirekt									
iMwSt iRab	117.736,14	94.329,50 €	99.448,70 €	119.495,35	95.437,02 €	101.367,18	115.149,52	92.733,20 €	98.669,98 €
eMwSt iRab	105.086,78	84.381,48 €	88.936,69 €	106.627,88	85.360,42 €	90.595,58 €	102.846,20	82.996,77 €	88.229,31 €
eMwSt eRab	97.655,67 €	78.563,35 €	82.767,98 €	99.072,59 €	79.461,01 €	84.292,23 €	95.592,37 €	77.290,39 €	82.114,87 €
iMwSt eRab	115.791,85	92.762,94 €	97.823,18 €	117.511,82	93.858,97 €	99.676,03 €	113.295,89	91.217,25 €	97.037,61 €
Clndirekt	438.371,86	439.226,93	442.100,48	434.992,82	435.265,22 €	437.710,50	687.024,25	689.339,77 €	688.374,74
CGesamt									
iMwSt iRab	556.108,00	533.556,43	541.549,18	554.488,17	530.702,24 €	539.077,68	802.173,77	782.072,97 €	787.044,72
eMwSt iRab	543.458,64	523.608,42	531.037,17	541.620,70	520.625,64 €	528.306,08	789.870,45	772.336,55 €	776.604,04
eMwSt eRab	536.027,53	517.790,28	524.868,45	534.065,42	514.726,23 €	522.002,73	782.616,62	766.630,16 €	770.489,61
iMwSt eRab	554.163,71	531.989,87	539.923,66	552.504,65	529.124,19 €	537.386,52	800.320,14	780.557,03 €	785.412,34
ΔCDirekt									
iMwSt iRab	1.530,97 €	1.697,88 €	1.462,68 €	3.290,18 €	2.805,40 €	3.381,16 €	-1.055,65 €	101,58 €	683,96 €
eMwSt eRab	1.248,00 €	1.368,70 €	1.197,23 €	2.664,92 €	2.266,36 €	2.721,48 €	-815,30 €	95,74 €	544,12 €
ΔCGesamt									
iMwSt iRab	-1.069,71 €	1.610,53 €	4.505,10 €	-2.689,54 €	-1.243,66 €	2.033,60 €	244.996,06	250.127,07 €	250.000,64
eMwSt eRab	-1.352,68 €	1.281,35 €	4.239,64 €	-3.314,79 €	-1.782,70 €	1.373,92 €	245.236,41	250.121,23 €	249.860,80
ΔCDirekt [%]									
iMwSt iRab	1,32 %	1,83 %	1,49 %	2,83 %	3,03 %	3,45 %	-0,91 %	0,11 %	0,70 %
eMwSt eRab	1,29 %	1,77 %	1,47 %	2,76 %	2,94 %	3,34 %	-0,85 %	0,12 %	0,67 %
ΔCGesamt [%]									
iMwSt iRab	-0,19 %	0,30 %	0,84 %	-0,48 %	-0,23 %	0,38 %	43,97 %	47,02 %	46,55 %
eMwSt eRab	-0,25 %	0,25 %	3,71 %	-0,62 %	-0,35 %	3,22 %	45,64 %	48,43 %	50,86 %
QALYS									
Gesamt	5,08	5,39	5,35	5,86	6,18	6,26	4,62	4,87	4,84
ΔQALYS	0,47	0,53	0,45	1,25	1,32	1,36	0,01	0,01	-0,06
ΔQALYS [%]	10,23 %	10,94 %	9,11 %	27,10 %	27,15 %	27,82 %	0,24 %	0,28 %	-1,20 %

SIMULATION ARM	Behandlungsdauer max = 10a			Behandlungsdauer max = 5a		
	Remicade®	Inflectra®	Remsima®	Remicade®	Inflectra®	Remsima®
KOSTEN C						
CDirekt						
iMwSt iRab	42.785,41 €	33.565,06 €	36.352,84 €	18.129,20 €	14.293,36 €	14.949,07 €
eMwSt iRab	38.654,22 €	30.381,47 €	32.857,17 €	16.620,09 €	13.118,76 €	13.729,96 €
eMwSt eRab	35.829,76 €	28.200,78 €	30.484,04 €	15.418,36 €	12.189,68 €	12.753,02 €
iMwSt eRab	42.723,08 €	33.522,94 €	36.275,85 €	18.351,28 €	14.457,18 €	15.137,33 €
CIndirekt	62.630,76 €	62.573,65 €	62.592,37 €	32.367,87 €	32.430,87 €	32.349,99 €
CGesamt						
iMwSt iRab	105.416,17	96.138,71 €	98.945,22 €	50.497,07 €	46.724,23 €	47.299,06 €
eMwSt iRab	101.284,98	92.955,13 €	95.449,55 €	48.987,97 €	45.549,63 €	46.079,95 €
eMwSt eRab	98.460,52 €	90.774,43 €	93.076,41 €	47.786,23 €	44.620,54 €	45.103,01 €
iMwSt eRab	105.353,84	96.096,59 €	98.868,22 €	50.719,15 €	46.888,05 €	47.487,32 €
ΔCDirekt						
iMwSt iRab	-73.419,76 €	-59.066,56 €	-61.633,18 €	-98.075,97 €	-78.338,26 €	-83.036,95 €
eMwSt eRab	-60.577,91 €	-48.993,87 €	-51.086,71 €	-80.989,31 €	-65.004,97 €	-68.817,73 €
ΔCGesamt						
iMwSt iRab	-451.761,54	-435.807,19	-438.098,86	-506.680,64	-485.221,67 €	-489.745,02
eMwSt eRab	-438.919,69	-425.734,50	-427.552,40	-489.593,98	-471.888,39 €	-475.525,80
ΔCDirekt [%]						
iMwSt iRab	-63,18 %	-63,77 %	-62,90 %	-84,40 %	-84,57 %	-84,74 %
eMwSt eRab	-62,84 %	-63,47 %	-62,63 %	-84,01 %	-84,21 %	-84,37 %
ΔCGesamt [%]						
iMwSt iRab	-81,08 %	-81,93 %	-81,58 %	-90,94 %	-91,22 %	-91,19 %
eMwSt eRab	-81,68 %	-82,43 %	-81,01 %	-91,11 %	-91,36 %	-90,88 %
QALYS						
Gesamt	0,41	0,43	0,44	0,11	0,11	0,11
ΔQALYS	-4,20	-4,43	-4,46	-4,50	-4,75	-4,79
ΔQALYS [%]	-91,01 %	-91,19 %	-91,12 %	-97,61 %	-97,67 %	-97,72 %

5. Diskussion

5.1. Ergebnisdiskussion

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass ein konsequenter Einsatz der Biosimilars Inflectra® und Remsima® anstelle von Remicade® aus volkswirtschaftlicher Sicht große Einsparungen ermöglicht. Die Therapie mit Biosimilars ist kosteneffektiv im Vergleich zum Referenzprodukt: Mit Inflectra® sinken die direkten Kosten um -19.213,02 €, mit Remsima® um -14.836,92 €, exklusive MwSt und Rabatt, im Vergleich zu Remicade® pro Patient über dessen Lebenszeit. Geringeren Einfluss hat die Behandlung auf die indirekten Kosten, die bei beiden Biosimilar-Therapien etwas niedriger sind als bei der Therapie mit dem Referenzprodukt. Der gesamte Kostenunterschied beträgt bei der Therapie mit Inflectra® -20.871,28 € und mit Remsima® -16.751,40 € jeweils pro Patient exklusive MwSt und Rabatt. Inflectra® schneidet somit aufgrund geringerer direkter Kosten etwas besser als Remsima® ab. Ein verstärkter Biosimilar-Einsatz könnte mit Blick auf den Arzneimittelverordnungsreport hohes volkswirtschaftliches Einsparungspotential haben: Immunsuppressiva, darunter vor allem TNF-Blocker, stehen mit Abstand an der Spitze der umsatzstärksten Medikamente mit den im Jahr 2015 höchsten Nettokosten von 3.570,7 Mio € [143]. Remicade® hatte als einziger TNF-Blocker eine sinkende Verordnungszahl mit -4,1 % im Vergleich zum Vorjahr 2014. Wahrscheinlich ist dies durch die hier untersuchten und 2015 zugelassenen Biosimilars Remsima® und Inflectra® bedingt und weist darauf hin, dass diese Biosimilars häufiger verordnet werden [143]. Allerdings finden sich diese heute, im Gegensatz zu Remicade®, nicht unter den meistverordneten Arzneimitteln. Möglicherweise ist auch eine Umstellung oder Neuordnung von TNF-Blockern mit subkutaner Applikation ein Grund für die abnehmende Verordnung von Remicade®. Die gesamten Ausgaben für IFX, inklusive Biosimilars, waren 231,77 Mio € [143]. Im Modell zeigt sich in allen Analysen, dass Einsparungen vor allem auf Seite der direkten Kosten liegen, was auf die niedrigeren Medikamentenpreise der Biosimilars zurückzuführen ist.

Weiterhin konnte für alle drei TNF-Blocker gezeigt werden, dass ein früher Therapiebeginn mit Biologika hohen Zusatznutzen aus Patientensicht bringt und keine ökonomische Belastung für die Gesellschaft. In den Sensitivitätsanalysen führt eine Verkürzung der Zeit mit ausschließlicher NSAR-Behandlung und früherem Therapiebeginn mit TNF-Blockern zu einer Zunahme an QALYs bei minimalem Kostenanstieg. Bei Beginn mit TNF-Blockern nach 6,25 (SD=4,76) Jahren, also etwas

eher als im Basecase, steigen die gewonnenen QALYs in allen Therapiearmen um ca. 10 %. Bei Therapiebeginn mit TNF-Blockern nach einem Jahr sogar um ca. 27 %.

Das angewandte Modell bestätigt damit die Annahme, dass ein früher Therapiebeginn dem Patienten eine bessere QoL verschafft. Für eine suffiziente Behandlung der AS ist eine frühe Diagnosestellung nach Symptombeginn, eine schnelle Anbehandlung, sowie bei Therapierefraktivität ein schneller Einsatz von TNF-Blockern maßgeblich. In der klinischen Realität ist die Diagnosestellung oft der limitierende Faktor: Bei der sehr hohen Lebenszeitprävalenz von Rückenschmerzen von 84 % und der Prävalenz von chronischen Rückenschmerzen von 23 % [61] ist die Diagnose der AS mit 0,3 %–0,5 % Prävalenz [30, 36, 142] in der Praxis schwierig. So vergehen oft Jahre zwischen dem erstem Auftreten der unspezifischen Symptome eines entzündlichen Rückenschmerzes und der Diagnose. Diese Zeit ist im Modell berücksichtigt. Sowohl aus Patienten- als auch aus volkswirtschaftlicher Sicht ist wichtig, dass die Krankheit ungehindert fortschreiten kann. Dies führt wiederum zum Fortschreiten des Grades der Arbeitsunfähigkeit der Patienten. Nicht nur wegen des medizinischen Erfolgs, sondern auch aus gesundheitsökonomischer Sicht ist eine frühe Anbehandlung aber wichtig. Etwa die Hälfte der AS- und auch RA-Patienten mit schweren Funktionseinschränkungen bezieht eine Erwerbsminderungsrente, wobei die Gesundheitskosten stark mit dem Grad der Funktionseinschränkung korrelieren [89]. Daher sollte auch keinesfalls unnötig zugewartet werden, falls Indikation für TNF-Blocker besteht. Im Jahr 1999, also vor Markteinführung der TNF-Blocker, waren 26 % aller Berufsunfähigkeiten durch rheumatische Erkrankungen bedingt [63].

Die Annahme, dass ein früher Therapiebeginn mit TNF-Blockern durch die hohen Medikamentenkosten eine ökonomische Belastung für die Gesellschaft darstellen würde, kann durch die vorliegenden Berechnungen widerlegt werden; die Ergebnisse zeigen, dass sich keine höheren volkswirtschaftlichen Kosten bei früherem Therapiebeginn errechnen lassen. Zwar steigen die direkten Kosten durch die erhöhten Medikamentenkosten minimal, die Gesamtkosten bleiben aber für Biosimilars und Referenzprodukt konstant; in einigen Therapiearmen sinken sie sogar leicht.

Die Ergebnisse bestätigen die Kosteneffektivität eines frühen Therapiebeginns mit TNF-Blockern. Für die Zukunft könnte diskutiert werden, welchen Zusatznutzen ein Einsatz von TNF-Blockern als Erstlinientherapie bringen würde. Die vorliegenden Ergebnisse geben Hinweis darauf, dass auch dieser Einsatz kosteneffektiv sein könnte. Eine möglichst frühe Anbehandlung mit TNF-Blockern steigert die QoL der Patienten, würde aber, volkswirtschaftlich gesehen, keine zusätzlichen finanziellen Belastungen mit sich bringen.

Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass die durchschnittliche Mortalität eines Patienten auf die für die Volkswirtschaft entstehenden, indirekten Kosten nur geringen Einfluss hat. Von allen Sensitivitätsanalysen am wenigsten Einfluss auf die Ergebnisse hat die Erhöhung der Mortalität auf den Faktor 1,61: Weder auf Kostenseite, noch bei QALYs sind relevante Veränderungen erkennbar. Auch die zugewonnenen QALYs sinken nicht durch erhöhte Mortalität, was bedeutet, dass auch diese Patienten gleichermaßen von der TNF-Blocker-Behandlung profitieren. Gleichzeitig entstehen der Gesellschaft keine erhöhten Kosten. Aus gesundheitsökonomischer Sicht sollte folglich die Sterbewahrscheinlichkeit des Patienten keinen Einfluss auf die Fragestellung haben, ob die Indikation zu TNF-Blockern gestellt wird.

Die weiteren Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit des Modells: Eine Verringerung der natürlichen BASFI-Verschlechterung auf 0,07 pro Jahr führt zu einer moderaten Abnahme der zugewonnenen QALYs. Diese steht in allen drei Therapiearmen in ähnlichem Verhältnis, mit -11,77 % für Remicade®, -8,85 % für Inflectra® und -10,82 % für Remsima®. Direkte-, indirekte- und Gesamtkosten bleiben erwartungsgemäß weitestgehend gleich in allen Therapiearmen.

Bei der Annahme einer Inflationsrate von 3 % für indirekte Kosten kommt es zu einer großen Kostensteigerung. Dies dient der besseren Einschätzung der tatsächlichen Kosten, die volkswirtschaftlich entstehen könnten, allerdings bleibt fraglich, ob die indirekten Kosten tatsächlich in diesem Umfang angestiegen sind.

In allen Berechnungen wird nur der HCA verwendet, um den Empfehlungen des IQWiG zu folgen. Der HCA berechnet den Arbeitskostenausfall aus Sicht des Patienten und zählt die gesamte Zeit des Arbeitsausfalls als verloren. Der FCA berechnet die Kosten für den Arbeitsausfall aus Arbeitgebersicht, und zählt nur die Zeit, bis ein anderer Arbeitnehmer eingestellt werden kann. Beide Ansätze können zu stark unterschiedlichen Kostenberechnungen führen [87]. Die Nutzung des FCA für zukünftige Berechnungen mit dem GISAM ist problemlos möglich, allerdings würde dies von den Empfehlungen des IQWiG abweichen. Im GISAM ist mit dem HCA die Berechnung der indirekten Kosten stark von der Arbeitsfähigkeit des Patienten beeinflusst. Gerade AS-Patienten sind häufig in Ihrer Erwerbstätigkeit eingeschränkt. Eine Behandlung mit TNF-Blockern verbessert dies signifikant [135]. Die Produktivität und Arbeitsfähigkeit hängt vor allem mit der Krankheitsaktivität, die häufig permanent ist [36], und der funktionellen Beeinträchtigung zusammen. Bei etwa 50 % der Patienten ist die Krankheitslast als erheblich anzusehen; dies geht mit einem messbaren Verlust an Lebensqualität einher [25]. Neben Störung der Körperfunktionen und Strukturen kommt es zu einer Einschränkung der Aktivität und Partizipation. Häufig ist die Fähigkeit zur Selbstversorgung und die Mobilität eingeschränkt [103].

Kommunikationsfähigkeit und Teilnahme am gesellschaftlichen Leben bleiben dagegen meist erhalten [105]. Für IFX wurde erwiesen, dass die Behandlung signifikant die Produktivität erhöht und die Zeit des Arbeitsausfalls reduziert [82]. Auch für andere TNF-Blocker-Therapien wurde dies festgestellt und ebenfalls, dass arbeitsunfähige AS-Patienten durch die Therapie eher wieder einen Arbeitsplatz annehmen können [95]. TNF-Blocker-Therapie scheint auch vor Arbeitsplatzverlust zu schützen. Das Risiko wegen AS-Erkrankung und unsicheren Arbeitsverhältnissen den Arbeitsplatz zu verlieren, ist durch Therapie mit dem TNF-Blocker ETA um mehr als die Hälfte reduziert [14]. Zusätzlich wirksam können nicht-pharmakologische Maßnahmen sein um einen Arbeitsplatzverlust zu verhindern. Deren Nutzen bei AS-Patienten wurde von Hoving et al. [88] untersucht.

Die Herangehensweise eines HCA, die für das GISAM verwendet wurde, ist somit volkswirtschaftlich die Richtige für die durchgeführten Berechnungen. Die vorliegende Modellrechnung kann so eine Einschätzung der langfristigen, volkswirtschaftlichen Kosten liefern. Die Kostenberechnung aus Patientensicht hat jedoch auch Schwächen: In der Praxis erfährt z.B. auch das soziale Umfeld des Erkrankten durch verringerte Pflegebedürftigkeit und gesteigerte QoL erhebliche Verbesserungen [104], die gesundheitsökonomische Relevanz haben.

Die stärkste Änderung der Resultate ergibt sich bei Begrenzung der Modelllaufzeit. Während schon bei einer maximalen Modelllaufzeit von 10 Jahren QALYs um ca. 91 % und Kosten um ca. 81 % abnehmen, werden die Effekte bei einer Begrenzung auf 5 Jahre noch stärker. Die Veränderung ist sowohl bei 5 und 10 Jahren in allen Therapiearmen in ähnlichem Verhältnis nachvollziehbar; dies bestätigt die Robustheit des Modells. Zudem zeigt diese Verzerrung der Ergebnisse, dass für eine gesundheitsökonomische Analyse eine Modellbildung wie durch das GISAM notwendig ist. Beobachtungszeiträume von 10, 5 oder sogar nur 2 Jahren sind häufig in klinischen Studien. Diese können zwar den kurzfristigen Behandlungserfolg wiedergeben, nicht aber den langfristigen Verlauf und die ökonomischen Auswirkungen. Die ökonomische Analyse muss sich daher über die Lebenszeit eines Patienten erstrecken und bedarf einer Modellbildung.

5.2. Diskussion des Modells

Trotz der hohen ökonomischen Relevanz von Biosimilars ist die vorliegende Arbeit die erste wissenschaftliche Analyse zur Kosteneffektivität von Biosimilars bei der AS. Das GISAM wurde als erstes ökonomisches Modell entwickelt, das internationalen Standards der Kosten-Nutzen-Analyse entspricht, aber die besonderen Rahmenbedingungen Deutschlands für die AS berücksichtigt. Für den internationalen Vergleich hat die gesonderte Berechnung von Steuern und Rabatten im GISAM Bedeutung.

Während die Kosteneffektivität von Biologika untereinander untersucht wurde, finden sich keine Studien mit einer Fragestellung wie in der durchgeführten Arbeit, mit denen ein Vergleich möglich wäre. Auch auf nationaler Ebene werden in Deutschland bisher keine systematischen Kosten-Nutzen-Bewertungen durchgeführt; allerdings werden seit Verabschiedung des Arzneimittelneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2010 durch das IQWiG in Deutschland Nutzen-Bewertungen von Medikamenten durchgeführt. Als Begründung wurde der Anstieg der Arzneimittelausgaben der GKV um 1,5 Mrd Euro auf insgesamt 32 Mrd Euro im Vorjahr 2009 genannt. Besonders zu diesem Anstieg beigetragen hatten „kostenintensive Spezialpräparate mit jährlich zweistelligen Zuwachsraten“ [55]. Dies zeigt auch die besondere Relevanz der Analyse für das deutsche Gesundheitssystem: Im europäischen Vergleich ist Deutschland ein Hochpreisland für Medikamente [40].

Das AMNOG verpflichtet die Hersteller bei der Markteinführung eines neuen Medikamentes, einen Zusatznutzen nachzuweisen. Ob dieser vorliegt, entscheidet der gemeinsame Bundesausschuss. Für Arzneimittel ohne Zusatznutzen wird ein Festbetrag festgelegt; ist ein Zusatznutzen vorhanden, werden die Preise auf Grundlage der Bewertung dessen verhandelt [56]. Im Zuge der Gesundheitsreform 2007 (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz) wurde das IQWiG vom gemeinsamen Bundesausschuss für diese Nutzen-Bewertungen von Arzneimitteln beauftragt (vgl. § 35b SGB V). Das IQWiG erstellt Gutachten, auf deren Grundlage dann auch die Preisverhandlungen zwischen Hersteller mit dem Spitzenverband des Bundes der Krankenkassen stattfinden. Es gibt Empfehlungen für Preisobergrenzen unter Einbeziehung der Kosten-Wirksamkeit und Betrachtung vergleichbarer alternativer Behandlungsmethoden [73]. Zur Ermittlung der Kosteneffektivität werden im angewandten Modell QALYs benutzt. Wie bereits beschrieben, ist dies der wichtigste Punkt, in dem das verwendete Modell von den Empfehlungen des IQWiG abweicht. Das IQWiG bewertet den Zusatznutzen, jedoch werden die Bewertung mittels QALYs

und die Berechnung mithilfe von ICURs abgelehnt. Auch Kosten-Schwellenwerte pro QALY werden nicht erhoben.

Die Verwendung von QALYs ist ethisch umstritten: In vielen Ländern mit großem pharmazeutischen Markt wie Deutschland, Frankreich oder den USA wird die gesundheitsökonomische Bewertung mit QALYs und ICURs abgelehnt [125]. Stattdessen werden häufig CEAs empfohlen, die als Resultat krankheitsspezifische, klinische Parameter verwenden. Das GISAM nutzt den BASFI als krankheitsspezifischen klinischen Parameter, rechnet BASFI-Veränderungen aber in QALYs um und betrachtet den BASFI somit nicht isoliert. Obwohl krankheitsspezifische Parameter wie der BASFI nützlich für die Messung des Effekts von Behandlungen sein können, erlauben sie keinen Vergleich zwischen unterschiedlichen Krankheiten [125]. Erst durch die Verwendung von Parametern einer kardinalskalierten Nutzenfunktion wie den QALYs werden verschiedene Therapien miteinander vergleichbar. Bei der CUA stehen die Kosten einer Therapie dem Gewinn an QoL, wiedererlangter Arbeitsfähigkeit und der Einsparung an Folgekosten gegenüber [104]. Zudem geben QALYs die Möglichkeit, den Zuwachs von QoL durch eine Therapie zu bestimmen, nicht nur den Erfolg z.B. in Hinblick auf die Mortalität. Die Verwendung von QALYs hat deswegen auch große Vorteile.

In Gegensatz zu den oben beschriebenen europäischen Ländern werden daher in Großbritannien durch das NICE Schwellenwerte für die Kosteneffektivität verschiedener Therapien festgelegt. Das NICE nutzt diese Methode zur Bewertung der QoL [104].

In der Gesundheitsökonomie wird die Frage diskutiert, wie viel pro QALY bezahlt werden sollte. Betrachtet man die Veröffentlichungen der letzten Jahre, so lässt sich feststellen, dass eine kosteneffektive Therapie bei Jahreskosten von etwa 40.000 € liegt [104, 169, 170]. In der Literatur wird auch der Wert 30.000 £ [98] genannt. Bei Merkesdal et al. [120] wird für das Kosten-Nutzwert-Zuwachs-Verhältnis (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) 50.000 € pro QALY genannt. Allerdings bleibt festzuhalten, dass die Nutznießer der Therapie nur in den seltensten Fällen gleichzeitig die Kostenträger sind, was den sozioökonomischen Konflikt der Therapie ersichtlich macht [104]. Die in dieser Arbeit errechneten ICURs liegen mit 116.568,38 € für Remicade®, 106.277,56 € für Inflectra® und 106.250,78 € für Remsima® über diesen Werten.

Außerdem zur Diskussion stehen die Behandlungsintervalle, die bei einer Modellbildung festgelegt werden müssen. Das GISAM erlaubt dem Patienten in 6-monatigen Abschnitten, die Therapie zu wechseln. Dieser Zeitraum wurde aufgrund der ASAS-Empfehlungen und der klinischen Praxis gewählt, wo etwa in 6-monatigen

Intervallen eine Therapieevaluation stattfindet. Jedoch schließt das GISAM so ein früheres, spontanes Absetzen der Therapie z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Non-Compliance aus, was der Realität klar widerspricht. Eine dynamische Betrachtung der Behandlung ist jedoch durch die 6-monatigen Evaluationen gewährleistet. So wird sichergestellt, dass die Behandlung nicht nur isoliert, sondern als Teil eines Behandlungsalgorithmus bewertet wird. Die Ausführung als IPS-Modell ermöglicht die Einsehbarkeit in die sehr unterschiedlich verlaufenden Patientenpfade, welche wiederum die Spannweite des Therapieverlaufs und -erfolgs in der klinischen Praxis widerspiegeln. Gleichzeitig können bis zu vier Behandlungsalgorithmen verglichen werden. Besonders wichtig ist dabei die Implementierung in Microsoft Excel®, die Transparenz und einfache Handhabung gewährleistet; zudem lässt sich das Modell durch die generische Codestruktur in Visual Basic for Applications® auch auf andere chronische Krankheiten anpassen.

Ein berechtigter Kritikpunkt an der Methode des GISAM ist die Benutzung des BASFI. Der BASFI ist ein Summenscore, bei dem der Patient die Schwierigkeit der Ausführung von täglichen Aufgaben und Haushaltsarbeiten auf einer Skala von 0 cm–10 cm bewertet. Er gibt daher den funktionellen Status des Patienten wieder, schließt aber keine weiteren Parameter mit ein, welche die QoL des Patienten beeinflussen, wie zum Beispiel Müdigkeit und Schmerzen. Problematisch ist dies, da vor allem bei männlichen Patienten nach 30–40 Krankheitsjahren oft ein Rückgang der Schmerzen erkennbar ist. Obwohl eine vollständige Schmerzfreiheit selten ist, wäre es also durchaus möglich, dass weitestgehend versteifte Patienten aufgrund der nachlassenden Schmerzen eine bessere QoL bei schlechtem BASFI-Wert haben. Im Gegensatz dazu nimmt bei Frauen der Anteil mit starken Schmerzen zu: Die langsamere und seltenere Versteifung bei weiblichen Patienten scheint auch einen Rückgang von Schmerzen zu verhindern [69].

Das IQWiG empfiehlt, bei der Bewertung eine patientenzentrierte Evaluationsmethode zu verwenden [90]. Somit wäre neben dem BASFI noch die Verwendung des BASDAI möglich; dieser ist der zweite geläufige und patientenzentrierte Fragebogen bei der AS. Der BASDAI besteht aus 7 Fragen, die sich auf Müdigkeit, Schmerzen und Morgensteifigkeit beziehen. Der Patient beantwortet diese auf einer Skala von 0 cm–10 cm. Niedrige Krankheitsaktivität wird in der Literatur für einen BASDAI<3 verwendet [13]. Man kann annehmen, dass die QoL eventuell mit dem BASDAI besser abgebildet werden könnte.

Eine weitere Möglichkeit wäre die Verwendung der ASAS-Kriterien: Zur Beurteilung der Kurzzeiteffektivität einer NSAR-Therapie wurden von der ASAS-Response-Kriterien ausgewählt [4]. Dies sind: 1. der gesamte BASFI (Funktionsfähigkeit), 2. Schmerz nach

Angabe des Patienten, 3. der Mittelwert der Frage 5 und 6 des BASDAI (Morgensteifigkeit der Wirbelsäule als Maß für die Entzündung) und 4. das allgemeine Urteil des Patienten zur allgemeinen Krankheitsaktivität. Als Kriterium für eine Verbesserung um 20 % (ASAS20) ist eine Verbesserung um mindestens 20 % von 3 der 4 Kriterien und eine absolute Verbesserung um mindestens 10 auf einer Skala von 0 bis 10. Die 4. Domäne darf sich dabei nicht um mehr als 10 Einheiten auf einer 0 cm- bis 100 cm-Skala verschlechtern. Eine partielle Remission ist definiert als ein Wert von <20 cm auf einer Skala von 0 cm–100 cm in allen 4 Domänen. Für die genannten Scores können auch Ratingskalen von 0 cm–10 cm gebraucht werden [80]. Kriterium für eine Verbesserung um 40 % (ASAS40) ist eine Verbesserung um 40 % in 3 der 4 Domänen und eine absolute Verbesserung um mindestens 20 cm auf einer Skala von 0 cm–100 cm. Weiterhin darf keine Verschlechterung in der 4. Domäne vorhanden sein [80]. Ähnlich der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) wurden auch von der ASAS die ASAS70-Kriterien festgelegt. Diese verlangen eine Verbesserung um 70 % in 3 der 4 Kriterien und absolute Verbesserung um 2 auf einer Skala von 0 bis 10, sowie keine Verschlechterung in der 4. Domäne [80]. Ein weiterer Bewertungsmaßstab, der anstelle der Berechnung über den BASFI für das GISAM eingesetzt werden könnte, ist der ASAS5/6. Er erweitert die 4 Domänen der ASAS-Response-Kriterien um: 5. C-reaktives Protein und 6. Beweglichkeit der WS [22]. Neben den symptomatischen Linderungen wird bei diesem also auch der krankheitsmodifizierende Erfolg berücksichtigt. Um einen ASAS5/6-Response zu erfüllen, muss mindestens eine Verbesserung um 20 % in 5 der 6 Domänen erreicht werden [80].

Es ist anzunehmen, dass auch durch diese Kriterien der Untersuchungserfolg in QoL realitätsnäher abgebildet werden könnte. Allerdings finden sich in der Literatur keine Angaben, wie die Scores in QoL umgerechnet werden können. Dies ist lediglich für den BASFI untersucht. Das GISAM benutzt die Umrechnungsfunktion:

$$(1) \quad utility = 0.9997 - 0.0058 \times BASFI$$

Diese fand bereits in groß angelegten CEAs zur AS in England Anwendung. Dort wird der BASFI ebenfalls als einziger Outcome-Parameter genutzt [91]. Um eine Analyse möglich zu machen, wird im GISAM der BASFI als alleiniger Outcome-Parameter verwendet, auch wenn dies, wie oben beschrieben, seine Schwächen hat. Vorteil von der alleinigen Verwendung des BASFI ist die stufenlose und damit realitätsnahe Umrechnung in QoL.

Eine weitere potentielle Schwäche des Modells ist der Mangel an Effektivitäts- und Patientendaten. Das GISAM bezieht seine Daten vor allem aus Langzeitstudien und Auswertungen von Patientenregistern. Letztere sind nur unzureichend vorhanden. Während für die RA das RABBIT-Patientenregister (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie) besteht, gibt es momentan noch kein adäquates Register für AS-Patienten, das ausgewertet werden könnte. Im RABBIT sind nur Patienten mit der Diagnose RA aufgenommen [89]. Das Register verzeichnet auch die indirekten Kosten [76], die bei einer RA entstehen. AS-Patienten unterscheiden sich hinsichtlich Alter und Geschlecht jedoch entscheidend von Patienten mit einer RA. Während die Datenlage der Biologikatherapie zur Behandlung der RA gut ist, gibt es keine Langzeitdaten zur Biologikatherapie bei der AS.

Bei einer Anfrage beim Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ) nach Daten mit AS-spezifischen Outcomeparametern erhielten wir die Antwort, dass deren Dokumentation erst seit 2005 mit Umstellung von Papier- auf webbasierte Fragebögen erfolgt. Neuere Kostenauswertungen gibt es nur für die RA, für die AS auch keine bisher unveröffentlichten.

Hoffnung gibt das Ende 2016 vom DRFZ initialisierte Krankheitsregister RABBIT-SpA, welches eine Langzeitanalyse von SpAs ermöglichen soll. Dieses ist als prospektive Kohortenstudie geplant über einen Beobachtungszeitraum von 5 bis 10 Jahren [58]. Leider lagen bei der Implementierung des GISAMs keine Daten vor. Es ist möglich, dass bei einem späteren Vergleich festgestellt werden könnte, dass Patientencharakteristika oder Therapieoutcome in der Arbeit falsch eingeschätzt wurden. Das GISAM gewährleistet aber durch die Verwendung von Microsoft Excel® die einfache Anpassung, falls validere Daten vorliegen. Sobald erste Veröffentlichungen aus dem Rabbit-SpA erfolgen, ist es möglich und wünschenswert, bei zukünftiger Verwendung des GISAM die Modellierung gegebenenfalls anzupassen. Vor allem die indirekten Kostendaten sollten abgeglichen werden.

Weitere Annahmen im GISAM sind der Vereinfachung geschuldet, welche die ökonomische Modellbildung mit sich bringt. Mit dem Ziel, nur die in der Realität wichtigen Variablen zu berücksichtigen, wird in einer Modellbildung versucht, Kosten-Nutzwert-Verhältnisse zu bestimmen und wiederum auf die Realität zu übertragen. Dadurch werden Therapievarianten vergleichbar und es können die Kosten pro QALY bestimmt werden. Die Ausführung als IPS-Modell ermöglicht, wie beschrieben, die Einsehbarkeit in die unterschiedlichen Patientenpfade, was die Spannweite möglicher Therapieverläufe in der klinischen Praxis darstellt. Allerdings ist ein linearer Verlauf, NSAR-Biologikum oder NSAR-Biosimilar wie im angewandten Modell angenommen, in der Praxis selten. Tatsächlich ist die Therapie vielmehr durch den Wechsel zwischen

verschiedenen Biologika bei Wirkverlust oder Nebenwirkungen gekennzeichnet und eine Fokussierung auf nur ein Biologikum unwahrscheinlich. Die Unwirksamkeit eines TNF-Blockers schließt nicht die Wirksamkeit eines anderen aus [50], weswegen in der Praxis die Umstellung erfolgen sollte. Da in der gesundheitsökonomischen Analyse allerdings nur die Kosten-Nutzen-Bewertung der untersuchten Medikamente vorgenommen werden soll, wurde diese Vereinfachung verwendet. So können Kosten- und Nutzeneffekte klar zugeordnet werden. Generell kann das GISAM bis zu vier Therapiesequenzen gleichzeitig berechnen, und auch der Wechsel zwischen verschiedenen Biologika ist problemlos simulierbar.

Auch die weitere (Co-)Therapie wurde in der Modellrechnung nicht berücksichtigt, zum Beispiel, dass anstelle von unselektiven NSAR auch selektive COX-2-Hemmer verordnet werden. Die Therapiekosten für Coxibe, wie Celecoxib, liegen um ein Vielfaches über denen nichtselektiver NSAR, weswegen die kassenärztliche Bundesvereinigung eine routinemäßige Verordnung von Coxiben als unwirtschaftlich bezeichnet. Falls keine Risikokonstellation vorliegt, sollte ein herkömmliches NSAR verordnet werden [94]. Daher werden Coxibe nicht im Therapieverlauf des GISAM berücksichtigt, obwohl dies in Realität zu einer Kostensteigerung führt.

Im Alltag sollte aber individuell geprüft werden, ob ein herkömmliches NSAR wie Naproxen oder ein COX-2-Inhibitor zum Einsatz kommt. Bei gastrointestinalen Erkrankungen, zum Beispiel auch bei gleichzeitigem Vorliegen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, könnten COX-2-Inhibitoren günstiger sein. Es gilt aber, die Kontraindikationen wie zum Beispiel kardiovaskuläre Ereignisse oder gastrointestinales Risiko zu beachten. Patienten mit kardiovaskulärem Risiko mit dauerhafter ASS-Medikation und gastroduodenalen Ulcera im Vorbefund wird von einer Therapie mit COX-2-Inhibitoren und herkömmlichen NSAR ganz abgeraten [110]. Falls ein kardiovaskuläres Risiko mit dauerhafter Acetylsalicylsäure-Indikation besteht, sich aber keine gastroduodenalen Ulcera im Vorbefund finden, wird ein weniger kardiotoxisches NSAR anstelle eines COX-2-Inhibitors empfohlen [110]. Auch auf diese Fälle kann das GISAM trotz der hohen Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen nicht eingehen.

Zudem werden im GISAM keine Kosten für Physiotherapie berücksichtigt. Gerade weil das Grundprinzip jedes therapeutischen Vorgehens die physikalische Medizin ist, verzichtet das GISAM auf eine Berechnung: Die physikalische Medizin ist der Grundpfeiler der AS-Therapie und sollte unabhängig von den medikamentösen Therapien stetig erfolgen, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Das GISAM geht nicht davon aus, dass physikalische Therapie bei TNF-Blocker-Gabe verringert eingesetzt wird, da dies den ASAS-Empfehlungen widerspricht. Die Effektivität und

Effizienz der physikalischen Medizin bei der AS ist in vielen Studien belegt, vor allem die der Physiotherapie [161]. Diese hat nachweislich einen positiven Effekt auf die Wirbelsäulenbeweglichkeit bei AS-Patienten [52]. Die langfristige Versteifung der Wirbelsäule kann durch Krankengymnastik, isometrisches und dynamisches Krafttraining, sowie physikalische Maßnahmen zwar nicht komplett verhindert werden, begünstigt wird aber eine bessere Körperhaltung und eine Fixation in einer aufrechten Haltung. Zudem wird ein antientzündlicher Effekt diskutiert [62, 78, 115]. Dass der Stellenwert der physikalischen Medizin bei der AS-Therapie zunimmt, zeigt sich dadurch, dass bei der Aktualisierung der ASAS-Kriterien 2010 auch erstmals Physiotherapeuten zur Überarbeitung mit einbezogen wurden [100].

Für die gesundheitsökonomische Modellrechnung wichtig sind die molekularen Effekte von physikalischer Medizin, die mit denen einer TNF-Blocker-Therapie vergleichbar sind. Die Anwendungen führen nachweislich zu einer Abnahme proinflammatorischer Zytokine; Meier et al. [119] untersuchten, ob sich bei AS-Patienten mit TNF-Blocker-Indikation durch Physiotherapie ein TNF-Blocker-vergleichbarer Effekt erzielen lässt. Die Dosis des TNF-Blockers ETA wurde bei 25 mg/Woche auf 50 % der Normaldosis verringert mit zusätzlicher Physiotherapie von 3x45 min pro Woche. Unter dieser Therapie hatte die Hälfte der Patienten nach 4 Monaten eine ASAS40-Verbesserung, während bei Volldosis ohne Physiotherapie nach 6 Monaten bei nur 42 % der Patienten eine solche Verbesserung evident war. Eine mögliche Dosisverminderung, die massive Kosteneinsparungen ermöglichen würde, wurde in der durchgeführten Analyse nicht berücksichtigt. Sie ist aber für weitere Berechnungen mit dem GISAM und für die gesamte gesundheitsökonomische Forschung ein interessanter Ansatz.

Die Einwirkung auf proinflammatorische Zytokine, ähnlich der TNF-Blocker-Therapie verdeutlicht aber auch die Schwierigkeit, den reinen Nutzen der medikamentösen Therapie zu beziffern. Physikalische Therapie bedarf – genauso wie medikamentöse Therapie – einer Überwachung. Sie unterliegt ebenfalls Indikationen und Kontraindikationen [161]. Beachtet werden sollte auch: Je akuter der Krankheitsprozess ist, desto vorsichtiger muss bei der Therapie vorgegangen werden; auf ausreichende Pausen sollte geachtet werden [161]. Die Indikation zu Physiotherapie besteht von Krankheitsbeginn an oft lebenslänglich, mindestens aber bis zur Normalisierung und zum Erhalt der körperlichen Integrität [103]. Besonderen Wert aus medizinischer und gesundheitsökonomischer Sicht sollte auf Physiotherapie und Haltungsschulung bei AS-Erstmanifestation im Kindesalter gelegt werden, da sich durch regelmäßige Anwendung die Beweglichkeit der WS über einen sehr langen Zeitraum erhalten lässt. Anzuraten sind zudem Atemübungen und Sportgruppen in Analogie zu betroffenen Erwachsenen [86]. Volkswirtschaftlich relevant ist auch die

Frage, ob die Übungen alleine oder in Gruppe erfolgen sollten. Nachgewiesen ist die Effizienz der Gruppentherapie der AS in Hinblick auf Beweglichkeit und allgemeine Fitness [84]. Während einige Studien zu dem Ergebnis kommen, dass solche Übungen in der Gruppe einen größeren Effekt haben, als Übungen allein zu Hause [3], stellt die ASAS in den überarbeiteten, aktuell geltenden Empfehlungen klar: Auch Übungen zu Hause sind effektiv. Bei Therapie in der Gruppe wirken gegenseitige Motivationssteigerung und Hilfestellung sowie gruppenspezifische Effekte förderlich. Es gilt aber auch, dass individuelle Risiken wie atlantoaxiale Beteiligung, Osteoporose, Arthritis und kardiale Komorbiditäten der einzelnen Teilnehmer beachtet werden müssen. Gruppentherapie sollte daher nur im wenig progredienten Stadium, bei mäßiger Aktivität, fehlenden Gelenkkontrakturen und kardialer Leistungsfähigkeit erfolgen [105]. Positiv hinsichtlich des Outcomes ist die in der Praxis anzutreffende Motivation zur Physiotherapie bei AS-Patienten [105], weswegen auch ein guter Nutzen von individuellen Übungen erklärt werden kann. Angeleitete Physiotherapie – ob individuell oder in der Gruppe – sollte bevorzugt werden, da sie effektiver ist als Übungen alleine zu Hause [29]. Zu diesem Ergebnis kommen auch Dagfinrud et al. [52]. Die Therapieziele sollten sich nicht nur an den objektiven Befunden orientieren, sondern vor allem auf eine Minderung der Funktionseinschränkung und Partizipation abzielen [105]. Vor allem eine regelmäßige Durchführung der physikalischen Therapie ist für den Erfolg der Langzeittherapie wichtig [103]. Es sind aber auch REHA-Maßnahmen, die mit einer intensiven Therapie über 3–4 Wochen verbunden sind, bei AS-Patienten äußerst wirksam. In einer Studie wurde eine starke Verbesserung in Funktion (Finger-Boden-Abstand, Schober-Test etc.) und Vitalkapazität evident [163]. Die langfristigen Verbesserungen wurden in der Follow-Up-Studie bestätigt [162]. Die Wirksamkeit von Kuranwendungen und ein für mindestens 40 Wochen anhaltender Effekt ist auch für AS-Patienten nachgewiesen worden [160].

Ein für das angewandte Modell eventuell einflussnehmender Faktor bei TNF-Blocker-Therapie kann eine mögliche, gleichzeitige Anwendung von Thermotherapie bei der AS sein. Auch bei dieser sind ähnliche molekulare Wirkungen wie für TNF-Blocker evident. Besonders scheinen AS-Patienten von moderaten therapeutischen Hyperthermieanwendungen zu profitieren. Für eine milde Hyperthermiebehandlung im Überwärmungsbad ist eine Abnahme der proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-1 β und IL-6 um 40 %–50 % nachgewiesen [156]. In einer anderen Studie wurde die osteoprotektive Wirkung von therapeutischer Hyperthermie in Radonstollen durch Anstieg des Osteoprotegerin-Serumspiegels und Abfall des RANKL-Serumspiegels belegt [108]. Für Hyperthermie mittels Heiltorbädern wurde ein signifikanter Abfall des Entzündungsmarkers IL-1 β , sowie ein Anstieg des antiinflammatorischen IL-10 für AS- und

RA-Patienten nachgewiesen [108]. Eine Kombination von physikalischer Therapie und Ganzkörperhyperthermiebehandlungen scheint der alleinigen physikalischen Therapievariante überlegen. Es wurde bei Patienten der Effekt einer Ganzkörperhyperthermie mittels seriell wassergesteuerter Infrarot-A-Strahlung und serieller Radonstollenbehandlung überprüft. Diese fand als zusätzliche Behandlung zu einer multimodalen physikalischen Therapie (Krankengymnastik, Massageanwendung, Ergotherapie, Elektrotherapie, Peloidpackungen) statt, während die Kontrollgruppe nur eine multimodale physikalische Therapie erhielt. Es wurde eine anhaltende Abnahme der Schmerzen, sowie Besserungen von BASFI und BASDAI festgestellt. Laborchemisch fiel das proinflammatorische IL-1 β signifikant ab, IL-6 änderte sich nicht [108]. Kältetherapie ist ebenfalls eine effektive Therapiemethode. Ein signifikanter Abfall von TNF- α und IL-1, sowie eine Schmerzlinderung wurde auch für die Ganzkörperkältetherapie im Criostream nachgewiesen [109].

Weiterhin kann eine Kombination von TNF-Blocker-Therapie und Ergotherapie sinnvoll sein. Sie ist bei AS-Patienten sehr wirksam [151] und daher für die AS, wie für viele andere rheumatische Erkrankungen, indiziert [161]. Ebenfalls für AS-Patienten indiziert sind Ultraschallanwendungen [161]. Sie zeigen bei Rheumatikern aber nur eine geringe Evidenz [106]. Für die klinische Wirkung von Gleichstromtherapie gibt es bisher keine Belege [106], weswegen die gesundheitsökonomische Bedeutung unklar ist. Zur Wirkung von klassischer Massagetherapie bei Rheumatikern gibt es keine Untersuchungen. Bei unspezifischen Rückenschmerzen haben Massagen eine positive Wirkung [106].

Die physikalische Medizin bleibt somit die grundlegende Therapiemethode für AS-Patienten. Nachweislich mindert sie das Voranschreiten von Funktionsverlust und ermöglicht eine Teilhabe am sozialen Leben. Auch aus gesundheitsökonomischer Sicht ist sie sehr sinnvoll. Erwiesenermaßen nimmt sie auf die immunologisch vermittelten Krankheitsmechanismen positiven Einfluss und hat so auch einen verstärkenden Effekt bei gleichzeitiger TNF-Blocker-Therapie. Aus medizinischer und gesundheitsökonomischer Sicht sollte physikalische Medizin auch bei einem guten Ansprechen der medikamentösen Therapie immer indiziert bleiben. Es gilt hingegen zu untersuchen, ob eine Dosisverringering der Biologikatherapie medizinisch sinnvoll ist. Aus gesundheitsökonomischer Sicht sind Kostenvorteile anzunehmen, die in einer weiteren Untersuchung mit dem GISAM beziffert werden sollten.

In dieser Arbeit wurde die Kosteneffektivität der Therapie mit TNF-Blockern bei der AS bewertet. Die Studie kann nur als gesundheitsökonomische Bewertung der TNF-Blocker-Therapie bei der AS betrachtet werden; keinesfalls darf sie als Untersuchung einer therapeutischen Äquivalenz von Biosimilars und Biologika fehlgedeutet werden.

Es sei betont, dass eine abschließende Bewertung der beiden hier untersuchten Biosimilars aufgrund der Neuartigkeit noch nicht stattgefunden hat.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht sind allein die Effizienz von Behandlungsmethoden und das Verhältnis von Kosten zur Effektivität relevant. In der Epikrise ist für den behandelnden Rheumatologen vor allem die Effektivität der Therapie bezüglich Funktion (z.B. in BASDAI, BASFI oder BASMI), QoL und radiologischen Verbesserungen wichtig. Die hier durchgeführte gesundheitsökonomische Forschung darf daher nicht missverstanden werden: Es ist essentiell, dass der Arzt in seiner Autonomie nicht gefährdet oder in seiner Fürsorgepflicht eingeschränkt wird. Es muss ihm weiterhin möglich sein, seiner Verpflichtung zu einem Handeln, das dem Wohl des Patienten dient, nachzukommen. Der Arzt muss auf dieser ethischen Grundlage im Einzelfall entscheiden können. Es ist daher bedeutsam, die Autonomie des Patienten zu stärken, und die Wünsche und Ziele im Sinne eines „informierten Einverständnisses“ zu berücksichtigen [15]. Dies findet auch in den Empfehlungen der ASAS zur Behandlung der AS in Punkt 1 Berücksichtigung [99].

Ein Konflikt ergibt sich im Bezug auf das Prinzip der Gerechtigkeit, das eine faire Verteilung von Gesundheitsleistungen fordert, und dem das ärztliche Handeln ebenfalls unterliegen sollte [15]. Anzunehmen ist, dass diese Problematik durch eine älter werdende Gesellschaft, medizinischen Fortschritt und gesteigerte Kosten der medizinischen Eingriffe noch zunimmt. Gesundheitsökonomische Berechnungen sind daher wichtig, um die Argumente für neue Therapiemethoden zu liefern und so Kostenträger und Politik zu überzeugen [104].

6. Zusammenfassung

Im Jahr 2013 wurden die ersten Biosimilars des Tumornekrosefaktor- α -Inhibitors Infliximab in der EU zugelassen. Trotz der ökonomischen Relevanz wurde die Kosten-Effektivität der Biosimilartherapie für Deutschland noch nicht analysiert. Ziel dieser Forschungsarbeit ist es, eine Methode zur Kosten-Nutzen-Bewertung der Tumornekrosefaktor- α -Inhibitor-Therapie bei ankylosierender Spondylitis (AS) für das deutsche gesetzliche Krankenversicherungssystem zu entwickeln. Für die Infliximab-Biosimilars Inflectra® und Remsima® soll der Kosten-Nutzwert im Vergleich zu Remicade® bestimmt werden.

Das „Gießen-Spondylitis-ankylosans-Modell“ (GISAM) wurde entwickelt und in Microsoft Excel® implementiert. 10.000 virtuelle Patienten wurden individuell simuliert und die Therapie nach jedem 6-monatigen Zyklus evaluiert. Die Verbesserung des funktionellen Status (BASFI) wurde erfasst, in Lebensqualität konvertiert, und mit der natürlichen Progression verglichen. Qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALYs) und die inkrementellen qualitätskorrigierten Lebensjahre wurden berechnet. Sowohl direkte als auch indirekte Kosten finden Berücksichtigung.

Die Patienten erzielen durchschnittlich 4,61 QALYs mit Remicade® ggü. 4,86 QALYs mit Inflectra® und 4,90 QALYs mit Remsima®. Die direkten Kosten betragen exklusive Mehrwertsteuer und Zwangsrabatten 96.407,67 € für Remicade® ggü. 77.194,65 € für Inflectra® und 81.570,75 € für Remsima®. Die indirekten Kosten belaufen sich auf 440.972,54 € ggü. 439.314,28 € und 439.058,06 € über die Lebenszeit eines Patienten. Die Gesamtkosten sind 537.380,21 € ggü. 516.508,93 € und 520.628,81 € exklusive Mehrwertsteuer und Zwangsrabatten. Der inkrementelle Kosten-Nutzwert ist für beide Biosimilars negativ, d.h. die Patienten erzielen mehr QALYs bei geringeren Gesamtkosten. Die Sensitivitätsanalysen zeigen die Robustheit der Ergebnisse bei der Veränderung von Therapiedauer, Behandlungszeit mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Inflationsrate, natürlicher Progression und Mortalitätsrate.

Die Analyse mit dem Lebenszeitmodell zeigt, dass beide Biosimilars kosteneffektiv im Vergleich zu Remicade® sind und sie die Kosten aus gesellschaftlicher Perspektive verringern können. Die Tumornekrosefaktor- α -Inhibitor-Therapie sollte so früh wie möglich initiiert werden, da Patienten einen großen Zusatznutzen bei marginalen zusätzlichen gesellschaftlichen Gesamtkosten erzielen. Eine Veränderung der Mortalität der Patienten hat wenig Einfluss auf die Ergebnisse. Die Abschätzung der Kosten-Effektivität muss auf einem Lebenszeitmodell beruhen, um die Reichweite der gesundheitsökonomischen Auswirkungen adäquat erfassen zu können.

6. Summary

In 2013, the first biosimilars of tumor necrosis factor- α inhibitor infliximab were approved in the EU. Despite its economic relevance, cost-effectiveness of biosimilar therapy has not yet been analyzed for Germany. The objective of this thesis is to implement a method to examine the cost-effectiveness for ankylosing spondylitis (AS) for the German Statutory Health Insurance system. For infliximab biosimilars Inflectra® and Remsima® the cost-effectiveness vs. Remicade® shall be analyzed.

The “Giessen Ankylosing Spondylitis Model” (GISAM) is developed and implemented in Microsoft Excel®. 10,000 virtual patients are simulated individually and after each 6-month cycle therapy is evaluated. Improvement of functional status (BASFI) is recorded, converted to quality of life, and compared to mean natural progression. Quality adjusted life years (QALYs) and incremental quality-adjusted life years are calculated. Both direct and indirect costs are incorporated.

On average, patients gain 4.61 QALYs with Remicade® vs. 4.86 QALYs with Inflectra® and 4.90 QALYs with Remsima®. Direct costs are 96,407.67 € for Remicade® vs. 77,194.65 € for Inflectra® and 81,570.75 € for Remsima® excluding mandatory rebates and value-added tax. Indirect costs accrue to 440,972.54 € vs. 439,314.28 € and 439,058.06 € over a patient’s lifetime. Total costs are 537,380.21 € vs. 516,508.93 € and 520,628.81 € excluding mandatory rebates and value-added tax. The incremental cost-utility ratio is negative for both biosimilars, i.e. patients gain more QALYs at lower total costs. Sensitivity analysis shows the results’ robustness when altering overall time on treatment, time on treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, discount rate, natural progression and mortality rate.

Analysis with the lifetime model shows, that both biosimilars are cost-effective compared to Remicade® and that they can lower costs from a societal perspective. Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy should be initiated as early as possible, since patients gain an additional benefit at marginal additional societal costs. Altering patients’ mortality has little influence on the results. Estimation of cost-effectiveness has to rely on a lifetime model, to adequately capture the health economic effects’ complete range.

7. Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
AU	Arbeitsunfähigkeit
BASDAI	Bath-Ankylosing-Spondylitis-Disease-Activity-Index
BASFI	Bath-Ankylosing-Spondylitis-Functional-Index
BASMI	Bath-Ankylosing-Spondylitis-Metrology-Index
BASRI	Bath-Ankylosing-Spondylitis-Radiology-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CEA	Cost-Effectiveness Analysis - Kosten-Wirksamkeits-Analyse
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
COX	Cyclooxygenase
CT	Computertomographie
CRP	C-reaktives Protein
CUA	Cost-Utility-Analysis – Kosten-Nutzwert-Analyse
D	Dosis
DDD	Defined Daily Dose – Definierte Tagesdosis
DFI	Dougados-Functional-Index
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs – Basistherapeutika
DRFZ	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ETA	Etanercept
EMA	European Medicines Agency
EM	Erwerbsminderung
eMwSt	exklusive Mehrwertsteuer
eRab	exklusive gesetzlichem Zwangsrabatt
EULAR	European League Against Rheumatism
FCA	Friction Cost Approach – Friktionskostenansatz
GOL	Golimumab
GISAM	Gießen-Spondylitis-ankylosans-Modell

HCA	Human Capital Approach – Humankapitalansatz
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio – Kosten-Nutzwert-Zuwachs-Verhältnis
ICUR	Incremental Cost-Utility Ratio – Kosten-Nutzwert-Zuwachs-Verhältnis
IFX	Infliximab
iMwSt	Inklusive Mehrwertsteuer
IPS	Probabilistic individual patient sampling (-model)
iRab	inklusive gesetzlichem Zwangsrabatt
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISG	Iliosakralgelenk
MRT	Magnetresonanztomographie
mSASSS	Modifizierter Stokes-Ankylosing-Spondylitis-Spine-Score
MTX	Methotrexat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
P	Preis
Pkg	Packung
PPI	Protonenpumpeninhibitor
QoL	Quality of Life – Lebensqualität
QALY	Quality Adjusted Life Year – qualitätskorrigiertes Lebensjahr
RA	Rheumatoide Arthritis
RABBIT	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie
SASSS	Stokes-Ankylosing-Spondylitis-Spine-Score
SD	Standard deviation – Standardabweichung
SpA	Spondylarthritis
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TNF-Blocker	Tumornekrosefaktor- α -Inhibitor
UA	Uveitis anterior
WS	Wirbelsäule

8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Subtypen der Spondylarthritis.....	4
Tabelle 2:	Definition des entzündlichen Rückenschmerzes.....	5
Tabelle 3:	ASAS/EULAR-Empfehlungen für die Behandlung der AS und Überarbeitung 2010.....	10
Tabelle 4:	Patientencharakteristika des GISAM.....	27
Tabelle 5:	Kostenstellen der administrativen Kosten.....	29
Tabelle 6:	Medikamentenkosten.....	30
Tabelle 7:	Direkte Kosten.....	30
Tabelle 8:	Indirekte Kosten nach Krankheitsdauer.....	31
Tabelle 9:	Ergebnisse des Basecase.....	33
Tabelle 10:	Patientenpfade für den Therapiearm 1 - Remicade®.....	34
Tabelle 11:	Patientenpfade für den Therapiearm 2 - Inflectra®.....	35
Tabelle 12:	Patientenpfade für den Therapiearm 3 - Remsima®	36
Tabelle 13:	Ergebnisse des Basecase und der Sensitivitätsanalysen.....	39-41
Abbildung 1:	Modifizierte New-York-Kriterien.....	7
Abbildung 2:	ASAS-Kriterien für axiale SpA.....	8
Abbildung 3:	Schematische Darstellung der Modellalgorithmen.....	17

9. Literaturverzeichnis

1. Akgul O, Ozgocmen S (2011) Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop* 2:107–115.
2. Albrecht K, Englbrecht M, Baerwald C et al (2014) Nationale und multinationale evidenzbasierte Empfehlungen für die medikamentöse Schmerztherapie der entzündlichen Gelenkerkrankungen: systematische Literaturrecherche und Expertenmeinung in der 3e Initiative. *Akt Rheumatol* 40:67–76.
3. Analay Y, Ozcan E, Karan A et al (2003) The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rehabil* 17:631–636.
4. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D et al (2001) Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 44:1876–1886.
5. Ara RM, Reynolds AV, Conway P (2007) The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK. *Rheumatology* 46:1338–1344.
6. Araújo F, Cordeiro I, Teixeira F et al (2014) Pharmacology of biosimilar candidate drugs in rheumatology: a literature review. *Acta Reumatol Port* 39:19–26.
7. Arends S, Brouwer E, van der Veer E et al (2011) Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 13:R94.
8. Artner J, Leucht F, Cakir B et al (2012) Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: current aspects of diagnostics and therapy. *Orthopäde* 41:916–922.
9. Baji P, Péntek M, Szántó S et al (2014) Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Heal Econ* 15:45–52.
10. Bakland G, Gran JT, Nossent JC (2011) Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 70:1921–1925.
11. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J (2005) Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept.

- Arthritis Rheum 52:1216–1223.
12. Baraliakos X, Listing J, Brandt J et al (2005) Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 7:R439–R444.
 13. Baraliakos X, Listing J, Fritz C et al (2011) Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years – early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology* 50:1690–1699.
 14. Barkham N, Coates LC, Keen H et al (2010) Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 69:1926–1928.
 15. Beauchamp TL, Childress JF (2008) *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press New York.
 16. Beise U, Heimes S, Schwarz W (2013) *Gesundheits- und Krankheitslehre*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
 17. Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli F et al (2017) Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: a 6-month real-life observational study. *Immunol Res* 65:419–422.
 18. Biggioggero M, Favalli EG (2014) Ten-Year Drug Survival of Anti-TNF Agents in the Treatment of Inflammatory Arthritides. *Drug Dev Res* 75:38–41.
 19. Blackstone EA, Joseph PF (2013) The economics of biosimilars. *Am Heal drug benefits* 6:469–478.
 20. Bonel HM, Boller C, Saar B et al (2010) Short-term changes in magnetic resonance imaging and disease activity in response to infliximab. *Ann Rheum Dis* 69:120–125.
 21. Brandt J, Khariouzov A, Listing J et al (2003) Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 48:1667–1675.
 22. Brandt J, Listing J, Sieper J et al (2004) Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 63:1438–1444.
 23. Braun J, Pham T, Sieper J et al (2003) International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 62:817–824.

24. Braun J, Baraliakos X, Brandt J (2005) Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology* 44:670–676.
25. Braun J, Baraliakos X, Heldmann F, Kiltz U (2013) Was ist gesichert in der Therapie der axialen Spondyloarthritis? *Internist* 54:1450–1458.
26. Braun J, Baraliakos X, Listing J et al (2007) Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 67:340–345.
27. Braun J, Baraliakos X, Listing J et al (2007) Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 57:639–647.
28. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J (2005) Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 52:2447–2451.
29. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X et al (2011) 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 70:896–904.
30. Braun J, Bollow M, Remlinger G et al (1998) Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 41:58–67.
31. Braun J, Brandt J, Listing J et al (2002) Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 359:1187–1193.
32. Braun J, Brandt J, Listing J et al (2005) Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 64:229–234.
33. Braun J, Landewé R, Hermann KG et al (2006) Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 54:1646–1652.
34. Braun J, McHugh N, Singh A et al (2007) Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology* 46:999–1004.

35. Braun J, Rudwaleit M, Hermann KG, Rau R (2007) Bildgebung bei Spondylitis ankylosans. *Z Rheumatol* 66:167–178.
36. Braun J, Rudwaleit M, Sieper J (2011) Spondyloarthritiden. *Internist* 52:657–670.
37. Braun J, Sieper J (2010) Spondyloarthritiden. *Z Rheumatol* 69:425–434.
38. Braun J, Sieper J, Zink A (2012) Republished: The risks of smoking in patients with spondyloarthritides. *Postgrad Med J* 88:617–618.
39. Braun J, Zochling J, Märker-Hermann E et al (2006) Empfehlungen für das Management der ankylosierenden Spondylitis gemäß ASAS/EULAR. *Z Rheumatol* 65:728–742.
40. Brekke KR, Holmås TH (2012) Prices of Pharmaceuticals : A Comparison of Prescription Drug Prices in Sweden with Nine European Countries. SNF Report 01/12 Insitute for Research in Economics and Business Administration Bergen.
41. Brennan A, Bansbach N, Reynolds A, Conway P (2004) Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology* 43:62–72.
42. Brocq O, Roux CH, Albert C et al (2007) TNFalpha antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine* 74:148–154.
43. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A (2000) Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 59:883–886.
44. Brown WM, Doll R (1965) Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Br Med J* 2:1327–1332.
45. Buschiazzo EA, Schneeberger EE, Sommerfleck FA et al (2016) Mortality in patients with ankylosing spondylitis in Argentina. *Clin Rheumatol* 35:2229–2233.
46. Calin A, Dijkmans B, Emery P et al (2004) Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 63:1594–1600.
47. Carmona L, Gomez-Reino JJ (2006) Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther* 8:R72 1–9.
48. Caro JJ, Nord E, Siebert U et al (2010) The efficiency frontier approach to economic evaluation of health-care interventions. *Health Econ* 19:1117–1127.
49. Chung HY, Machado P, van der Heijde D et al (2012) Smokers in early axial

- spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 71:809–816.
50. Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E et al (2007) Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis* 66:1393–1397.
 51. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P et al (2004) Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:41–48.
 52. Dagfinrud H, Hagen K (2000) Physiotherapy interventions for Ankylosing Spondylitis. In: *Cochrane Database Syst Rev* John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.
 53. Davis JC, van der Heijde D, Braun J et al (2003) Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 48:3230–3236.
 54. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG et al (2014) Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 53:650–657.
 55. Deutscher Bundestag (2010) Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG. Gesetzentwurf der Fraktionen der CDU/CSU und FDP, Entwurf 1.
 56. Deutscher Bundestag (2010) Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG. *Bundesgesetzblatt* 2010:2262–2277.
 57. Deutsche Rentenversicherung (2005) Statistik der Deutschen Rentenversicherung – Rentenzugang 2005. Berlin.
 58. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (2016) RABBIT Newsletter Juli 2016. Berlin.
 59. Dischereit G, Tarner IH, Müller-Ladner U, Lange U (2013) Infliximab improves bone metabolism and bone mineral density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: a prospective 2-year study. *Clin Rheumatol* 32:377–381.
 60. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA et al (2003) Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 62:20–26.
 61. Eckardt A (2011) *Praxis LWS-Erkrankungen*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg

62. Emmerich J (2012) Rheumatische Erkrankungen. In: Niemeier K, Seidel W (Hrsg) Funktionelle Schmerztherapie des Bewegungssystems. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
63. Engel J (2008) Rheumatologie. In: Rieder A, Lohff B (Hrsg) Gender Medizin. Springer-Verlag Wien.
64. European Medicines Agency (2013) Inflectra.
65. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ et al (2011) Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet* 43:761–767.
66. Exarchou S, Lie E, Lindström U et al (2016) Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 75:1466–1472.
67. Fabbroni M, Cantarini L, Caso F et al (2014) Drug Retention Rates and Treatment Discontinuation among Anti-TNF-alpha Agents in Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis in Clinical Practice. *Mediators Inflamm* 2014:862969.
68. Fafa BP, Louzada-Junior P, Tilton DC et al (2015) Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin Rheumatol* 34:921–927.
69. Feldtkeller E (1998) Rückgang von Spondylarthritis-Schmerzen nach langer Krankheitsdauer begünstigt männliche Patienten. *Akt Rheumatol* 23:176–181.
70. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D et al (2003) Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 23:61–66.
71. Förger F, Ostensen M, Schumacher A, Villiger PM (2005) Impact of pregnancy on health related quality of life evaluated prospectively in pregnant women with rheumatic diseases by the SF-36 health survey. *Ann Rheum Dis* 64:1494–1499.
72. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B et al (2008) Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 67:iii2–iii25.
73. Gandjour A (2012) Presenting Germany's drug pricing rule as a cost-per-QALY rule. *Health Care Manag Sci* 15:103–107.
74. García-Lagunár MH, Gutiérrez-Cívicos MR, García-Simón MS et al (2017) Reasons for Discontinuation and Adverse Effects of TNF α Inhibitors in a Cohort

- of Patients With Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Ann Pharmacother* 51:388–393.
75. Garcia-Medel N, Sanz-Bravo A, Van Nguyen D et al (2012) Functional Interaction of the Ankylosing Spondylitis-associated Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 Polymorphism and HLA-B27 in Vivo. *Mol Cell Proteomics* 11:1416–1429.
 76. Gissel C, Götz G, Repp H (2016) Cost-effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in Germany. *Z Rheumatol* 75:1006–1015.
 77. Gorman JD, Sack KE, Davis JC (2002) Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 346:1349–1356.
 78. Grifka J, Krämer J (2013) *Orthopädie Unfallchirurgie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
 79. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J (2005) Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 64:296–298.
 80. Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J (2006) Outcome-Parameter bei der ankylosierenden Spondylitis. *Z Rheumatol* 65:131–138.
 81. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P et al (2005) Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 52:582–591.
 82. van der Heijde D, Han C, DeVlam K et al (2006) Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 55:569–574.
 83. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M et al (2006) Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65:1572–1577.
 84. Hidding A, van der Linden S (1995) Factors related to change in global health after group physical therapy in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 14:347–351.
 85. Höhler T, Hug R, Schneider PM et al (1999) Ankylosing spondylitis in monozygotic twins: studies on immunological parameters. *Ann Rheum Dis* 58:435–440.
 86. Horneff G (2014) HLA-B27-assoziierte Arthritiden – Spondylarthropathien. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K (Hrsg) *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

87. van den Hout WB (2010) The value of productivity: human-capital versus friction-cost method. *Ann Rheum Dis* 69:i89–i91.
88. Hoving JL, Lacaille D, Urquhart DM et al (2014) Non-pharmacological interventions for preventing job loss in workers with inflammatory arthritis. In: Hoving JL (Hrsg) *Cochrane Database Syst Rev* John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.
89. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K et al (2006) Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 65:1175–1183.
90. IQWiG (2009) *Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten*. Berlin.
91. Jansen JP, Pellissier J, Choy EH et al (2007) Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in the UK. *Curr Med Res Opin* 23:3069–3078.
92. Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC (2005) Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 21:921–931.
93. Kang JH, Park DJ, Lee JW et al (2014) Drug Survival Rates of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *J Korean Med Sci* 29:1205–1211.
94. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2003) *Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittelrichtlinien. Celecoxib*. *Dtsch Ärzteblatt* 100 (46):38.
95. Keat AC, Gaffney K, Gilbert AK et al (2008) Influence of biologic therapy on return to work in people with work disability due to ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 47:481–483.
96. Keystone EC (2003) Advances in targeted therapy: safety of biological agents. *Ann Rheum Dis* 62:ii34–ii36.
97. Khan MA (2002) Update on Spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 136:896–907.
98. Kielhorn A, Porter D, Diamantopoulos A, Lewis G (2008) UK cost-utility analysis of rituximab in patients with rheumatoid arthritis that failed to respond adequately to a biologic disease-modifying antirheumatic drug. *Curr Med Res Opin* 24:2639–2650.
99. Kiltz U, van der Heijde D, Mielants H et al (2009) ASAS/EULAR

- recommendations for the management of ankylosing spondylitis: the patient version. *Ann Rheum Dis* 68:1381–1386.
100. Kiltz U, Sieper J, Braun J (2013) Empfehlungen für die Behandlung der ankylosierenden Spondylitis gemäß ASAS/EULAR: Evaluation der Updates von 2010 im deutschsprachigen Raum. *Z Rheumatol* 72:71–80.
 101. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S et al (2004) The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). *Rheumatology* 43:1158–1166.
 102. Kobelt G, Sobocki P, Mulero J et al (2008) The cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in Spain. Comparison of clinical trial and clinical practice data. *Scand J Rheumatol* 37:62–71.
 103. Lange U (2010) Differenzialindikative Verordnung bei ankylosierender Spondylitis. *arthritis + rheuma* 6:329–333.
 104. Lange U (2012) Kosteneffektivität von Langzeittherapien unter besonderer Berücksichtigung der TNF α -Hemmer. In: Müller-Ladner U (Hrsg) *Evidenzbasierte Therapie in der Rheumatologie*. UNI-MED Verlag Bremen.
 105. Lange U, Kürten B, Müller-Ladner U, Uhlemann C (2007) Physiotherapeutic and rehabilitation therapy for ankylosing spondylitis. Status quo and are they still necessary in the age of anti-cytokine therapy? *Z Rheumatol* 66:727–733.
 106. Lange U, Rehart S (2013) Stellenwert und Bedeutung der physikalischen Medizin im Kontext der konservativen Therapie bei rheumatologischen Patienten. *Orthopäde* 42:813–821.
 107. Lange U, Strunk J (2005) Cardiovascular manifestations in inflammatory rheumatic diseases. *Z Rheumatol* 64:12–17.
 108. Lange U, Tarner IH, Dischereit G, Müller-Ladner U (2015) Molekulare Wirkungen physikalischer Therapiemaßnahmen. *Z Rheumatol* 74:226–229.
 109. Lange U, Uhlemann C, Müller-Ladner U (2008) Serielle Ganzkörperkältetherapie im Criostream bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Eine Pilotstudie. *Med Klin* 103:383–388.
 110. Lanza FL, Chan FK, Quigley EMM (2009) Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 104:728–738.
 111. Lapadula G, Ferraccioli G, Ferri C et al (2011) GISEA: an Italian biological agents registry in rheumatology. *Reumatismo* 63:155–164.

112. Lehtinen K (1993) Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 52:174–176.
113. Lewis SC, Langman MJS, Laporte JR et al (2002) Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 54:320–326.
114. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT (2007) Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 56:3248–3252.
115. Linhardt O, Götz J, Renkawitz T et al (2011) Erkrankungen und Verletzungen der Wirbelsäule. In: Grifka J, Kuster M (Hrsg) *Orthopädie und Unfallchirurgie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
116. Lüllmann H, Mohr K, Hein L (2006) *Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme Stuttgart.
117. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman DD et al (2009) Association of a specific ERAP1/ARTS1 haplotype with disease susceptibility in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 60:1317–1323.
118. Mau W, Beyer W, Ehlebracht-König I et al (2008) Krankheitslast. *Z Rheumatol* 67:157–164.
119. Meier F, Müller-Ladner U, Lange U (2014) Efficacy of intensive physiotherapy in combination with low-dose etanercept in active spondyloarthritis: a monocentric pilot study. *J Rheumatol* 41:1897–1898.
120. Merkesdal S, Kirchhoff T, Wolka D et al (2010) Cost-effectiveness analysis of rituximab treatment in patients in Germany with rheumatoid arthritis after etanercept-failure. *Eur J Heal Econ* 11:95–104.
121. Modena V, Bianchi G, Roccatello D (2013) Cost-effectiveness of biologic treatment for rheumatoid arthritis in clinical practice: an achievable target? *Autoimmun Rev* 12:835–838.
122. National Institute for Health and Care Excellence (2012) Single Technology Appraisal (STA) Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence. 1–76.
123. Neilson AR, Sieper J, Deeg M (2010) Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany. *Rheumatology* 49:2122–2134.
124. Neuenschwander R, Ciurea A (2014) Gender differences in axial

- spondyloarthritis. *World J Rheumatol* 4:35–43.
125. Neumann PJ, Weinstein MC (2010) Legislating against use of cost-effectiveness Information. *N Engl J Med* 363:1495–1497.
 126. National Institute for Health and Care Excellence (2013) Guide to the methods of technology appraisal 2013. 1–102.
 127. Ogata A, Tanaka T, Kumanogoh A (2013) Efficacy of Anti-IL-6 Therapy for Seronegative Spondyloarthropathy. In: Boysen CB (Hrsg) *Ankylosing Spondylitis: Symptoms, Treatment & Potential Complications*. Nova Science Publishers Hauppauge.
 128. Park W, Hrycaj P, Jeka S et al (2013) A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 72:1605–1612.
 129. Park W, Yoo DH, Miranda P et al (2017) Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis* 76:346–354.
 130. Pavelka K, Forejtová S, Stolfa J et al (2009) Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol* 27:958–963.
 131. Piper W (2013) *Innere Medizin*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
 132. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J et al (2012) Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 64:1388–1398.
 133. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J et al (2013) Cigarette smoking has a dose-dependent impact on progression of structural damage in the spine in patients with axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC). *Ann Rheum Dis* 72:1430–1432.
 134. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H et al (2012) Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 71:1616–1622.
 135. Prince DS, McGuigan LE, McGirr EE (2014) Working life and physical activity in

- ankylosing spondylitis pre and post anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Int J Rheum Dis* 17:165–172.
136. Rau R, Genth E (2007) Wirksamkeitskriterien der Therapie bei rheumatischen Erkrankungen. In: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (Hrsg) Qualitätssicherung in der Rheumatologie. 1:173–190.
 137. Robertson LP, Davis MJ (2004) A longitudinal study of disease activity and functional status in a hospital cohort of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 43:1565–1568.
 138. Robinson PC, Brown MA (2014) Genetics of ankylosing spondylitis. *Mol Immunol* 57:2–11.
 139. Ross T, James O (2013) Hospira's Inflectra (infliximab) the first biosimilar monoclonal antibody to be approved in Europe European. Hospira Pressemitteilung 10.09.2013.
 140. Rote Liste (2017) Arzneimittelverzeichnis für Deutschland Einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte. Rote Liste Service Frankfurt am Main.
 141. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X et al (2009) The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 60:717–727.
 142. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA et al (2004) How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 63:535–543.
 143. Schwabe U, Paffrath D (2016) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
 144. Sekhon B, Saluja V (2011) Biosimilars: an overview. *Biosimilars* 1:1–11.
 145. Sieper J (2009) Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 11:208.
 146. Sieper J, Baraliakos X, Listing J et al (2005) Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 yrs of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent infliximab. *Rheumatology* 44:1525–1530.
 147. Skomsvoll JF, Wallenius M, Koksvik HS et al (2007) Drug insight: Anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3:156–164.

148. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M et al (2011) Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis* 70:1108–1110.
149. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M et al (2010) Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: A twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum* 62:1290–1297.
150. Sørensen J, Hetland ML (2015) Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 74:e12.
151. Spadaro A, De Luca T, Massimiani MP et al (2008) Occupational therapy in ankylosing spondylitis: Short-term prospective study in patients treated with anti-TNF-alpha drugs. *Joint Bone Spine* 75:29–33.
152. Statistisches Bundesamt (2015) Aktuelle Sterbetafeln für das frühere Bundesgebiet und die neuen Länder. Statistisches Bundesamt Wiesbaden
153. Stracke H, Dischereit G, Müller-Ladner U, Lange U (2014) Einfluss einer 2-jährigen TNF-alpha-Blockadetherapie auf den Knochen- und Knorpelmetabolismus bei rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis. *Akt Rheumatol* 39:364–369.
154. Sullivan C, Quinn K, Harney S, Ryan JG (2014) The use of anti-TNF therapy for ankylosing spondylitis in everyday rheumatology practice and the relationship to disease activity, work disability and diagnostic delay. *Ir J Med Sci* 183:579–584.
155. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P et al (2004) Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 63:1041–1045.
156. Tarner IH, Müller-Ladner U, Uhlemann C, Lange U (2009) The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1beta, and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 28:397–402.
157. Taurog JD, Sieper J, Rudwaleit M (2009) Spondyloarthritiden. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (Hrsg) *Harrisons Innere Medizin – Band 2*. ABW Wissenschaftsverlag Berlin.
158. Taylor AL, Balakrishnan C, Calin A (1998) Reference centile charts for measures of disease activity, functional impairment, and metrology in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 41:1119–1125.

159. Tsui F, Tsui HW, Akram A et al (2014) The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis. *Appl Clin Genet* 7:105–115.
160. van Tubergen A, Landewé R, van der Heijde D et al (2001) Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 45:430–438.
161. Uhlemann C, Lange U, Seidel E (2007) *Grundwissen Rehabilitation Physikalische Medizin Naturheilverfahren*. Hogrefe Bern.
162. Viitanen JV, Lehtinen K, Suni J, Kautiainen H (1995) Fifteen months' follow-up of intensive inpatient physiotherapy and exercise in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 14:413–419.
163. Viitanen JV, Suni J, Kautiainen H et al (1992) Effect of physiotherapy on spinal mobility in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 21:38–41.
164. Wanders A, van der Heijde D, Landewé R et al (2005) Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 52:1756–1765.
165. West HF (1949) Aetiology of Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis* 8:143–148.
166. Whitehead SJ, Ali S (2010) Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br Med Bull* 96:5–21.
167. Wolfe F, Michaud K (2007) The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 56:1433–1439.
168. Wollenhaupt J (2005) Spondylitis ankylosans und reaktive Arthritiden. In: Schölmerich J, Burdach S, Drexler H et al (Hrsg) *Medizinische Therapie 2005|2006*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
169. Wong JB, Davis GL, Pauker SG (2000) Cost effectiveness of ribavirin/interferon alfa-2b after interferon relapse in chronic hepatitis C. *Am J Med* 108:366–373.
170. Wong JB, Singh G, Kavanaugh A (2002) Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *Am J Med* 113:400–408.
171. Zochling J, Braun J (2008) Mortality in Ankylosing Spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 26:80–84.

10. Publikationsverzeichnis

Originalarbeit

Uhrmann MF, Gissel C (2017): Cost-effectiveness of Tumor Necrosis Factor- α Therapy for Ankylosing Spondylitis in Germany.
Akt Rheumatol (eingereicht, vsl. Heft 03/2018)

Posterpräsentation

Uhrmann MF, Gissel C (2017) Comparison of Remsima® and Remicade® – A Cost-effectiveness Analysis for the German SHI System.
45. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh),
06.09.2017 – 09.09.2017 in Stuttgart

Posterpräsentation

Uhrmann, MF (2017): Cost-effectiveness of Biosimilar Therapy in Germany.
115. Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG),
28.9.2017 – 01.10.2017 in Berlin

11. Ehrenwörtliche Erklärung

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

12. Danksagung

*Meinen Eltern,
in Dankbarkeit*

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**