Kosten-Nutzwert-Analyse der Biosimilar-Therapie bei ankylosierender Spondylitis in Deutschland

Cost-Utility Analysis of Infliximab Biosimilars for Ankylosing Spondylitis in Germany

Autoren

Matthias Fritz Uhrmann¹, Uwe Lange², Christian Gissel¹

Institute

- 1 Gesundheitsökonomie, Justus Liebig Universität Giessen
Fachbereich Wirtschaftswissenschaften, Giessen
- 2 Rheumatologie, Klinische Immunologie, Physikalische
Medizin und Osteologie, Kerckhoff-Klinik, Universität
Gießen, Bad Nauheim

Schlüsselwörter

Ankylosierende Spondylitis, Infliximab, Biosimilars, QALY, Kosten-Nutzwert-Analyse

Key words

Quality-adjusted life years, Ankylosing Spondylitis, Infliximab, Biosimilars, Cost-utility analysis

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0627-6963>

Online-Publikation: 18.7.2018

Akt Rheumatol 2018; 43: 470–478

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Christian Gissel

Gesundheitsökonomie

Justus Liebig Universität Giessen

Licher Straße 62

35394 Giessen

Tel : +49/641/9948 551, Fax : +49/641/9948 559

christian.gissel@wirtschaft.uni-giessen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren für die Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen gehören zu den umsatzstärksten Arzneimitteln in der Gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland. Hohen Arzneimittelkosten stehen eine hohe Wirksamkeit, der Erhalt der Erwerbsfähigkeit und die Vermeidung chirurgischer Eingriffe gegenüber. Potentielle Einsparungen sind mit der Zulassung von Biosimilars verbunden. Ziel unserer Studie ist es, ein Simulationsmodell zur Kosten-Nutzwert-Analyse der Biosimilar-Therapie

bei ankylosierender Spondylitis (AS) zu entwickeln und das Kosten-Nutzwert-Verhältnis des Biosimilars Inflectra® gegenüber dem Infliximab-Originator-Präparat Remicade® zu bestimmen.

Material und Methoden Wir entwickeln ein Individual Patient Sampling Modell zur Simulation von 10 000 virtuellen Patienten über ihre gesamte Lebenszeit. Die Patienten erhalten entweder Remicade® oder Inflectra®. Eine Evaluation der Therapie findet nach jedem 6-monatigen Zyklus statt. Die Verbesserung des funktionellen Status (BASFI) wird erfasst, in Lebensqualität konvertiert und mit der natürlichen Progression verglichen. Für jeden simulierten Patienten werden die zusätzlich gewonnenen, qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALYs) sowie direkte und indirekte Kosten protokolliert.

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

Schlussfolgerung Unser gesundheitsökonomisches Modell für AS simuliert Kosten und Nutzen verschiedener Therapien über die gesamte Lebenszeit von 10 000 virtuellen Patienten. Die Simulationsergebnisse zeigen das Einsparungspotenzial durch den Einsatz des Infliximab-Biosimilars Inflectra® im Vergleich zum Originator-Präparat Remicade®. Der Einsatz des Biosimilars führt durchschnittlich zu einer Senkung der direkten Kosten um 23.573,55 €. Für den internationalen Vergleich der Ergebnisse ist es sinnvoll, die deutsche Mehrwertsteuer sowie Zwangsrabatte von den Arzneimittelkosten abzuziehen. In diesem Fall beträgt die Ersparnis 19.213,02 €. Die Zulassung weiterer Biosimilars für die ebenfalls umsatzstarken Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept hat das Potenzial, Arzneimittel-

telkosten für entzündlich-rheumatische Erkrankungen weiter zu senken. Klinische Studien müssen vor der gesundheitsökonomischen Analyse die Vergleichbarkeit der Biosimilars in Wirkung und Nebenwirkungsprofil sicher stellen.

ABSTRACT

Objectives Tumour necrosis factor α (TNF α) inhibitors are the best-selling drugs in the German Statutory Health Insurance system. While pharmaceutical expenditure is high for TNF α inhibitors, they have shown superior efficacy for rheumatic diseases. Superior efficacy leads to sustained ability to work and can prevent surgical intervention. The approval of biosimilars could lead to cost savings in pharmaceutical expenditure. The objective of our research was to set up a simulation model to evaluate the cost-effectiveness of biosimilar therapy in ankylosing spondylitis and to examine the cost-effectiveness of the biosimilar drug Inflectra® vs. the originator Infliximab Remicade®.

Methods We developed an individual patient sampling model to simulate 10,000 virtual patients over their lifetime. Patients received either Remicade® or Inflectra®. After each 6-month cycle, therapy was evaluated. Improvement of functional status (BASFI) was recorded, converted to quality of life, and compared to natural progression. For each simulated patient, quality-adjusted life years (QALYs) and both direct and indirect costs were recorded.

Results On average, patients gained 4.61 QALYs with Remicade® vs. 4.86 QALYs with Inflectra®. Direct costs excluding German mandatory rebates and value-added tax amounted to EUR 96,407.67 for Remicade® vs. EUR 77,194.65 for Inflectra®. Indirect costs were EUR 440,972.54 vs. EUR 439,314.28 over a patient's lifetime. Total costs were EUR 537,380.21 vs. EUR 516,508.93 excluding mandatory rebates and value-added tax. The incremental cost-utility ratio was negative for Inflectra®, i. e., patients gained more QALYs at lower total costs. Sensitivity analysis shows the robustness of the results when altering time on treatment, natural progression, mortality rate, time on treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflation rate.

Conclusion Our health economic model simulates clinical outcomes and costs of different treatments over the whole lifetime of 10,000 virtual patients. The simulation's results show potential savings achieved by the use of the infliximab biosimilar Inflectra® compared with the originator Remicade®. On average, the use of the biosimilar Inflectra® lowers direct costs by EUR 23,573.55. For an international comparison of the results, we also report costs excluding German mandatory rebates and value-added tax. In this case, savings amount to EUR 19,213.02. The approval of biosimilars for the best-selling TNF α inhibitors adalimumab and etanercept has the potential to lower direct medication costs for inflammatory rheumatic diseases. However, clinical trials are required to prove equivalence in efficacy and a comparable side-effect profile for biosimilars.

Einleitung

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sind in Deutschland von hoher gesundheitsökonomischer Relevanz, da die Rheumatoide Arthritis (RA), die ankylosierende Spondylitis (AS) und weitere entzündlich-rheumatische Erkrankungen mit hohen volkswirtschaftlichen Kosten assoziiert sind. Die Krankheitsbilder können die Erwerbsfähigkeit von Patienten stark beeinträchtigen, vor allem wenn Patienten schon im frühen Lebensalter erkranken, wie etwa bei der AS. Typisch bei dieser ist der Beginn erster Symptome um das 26. Lebensjahr [1], was bei rascher Krankheitsprogression zu früher Erwerbsunfähigkeit und entsprechenden Kosten für das deutsche Sozialversicherungssystem führen kann. Die Therapie ist häufig jahrzehntelang notwendig.

Die Zulassung von Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren (sog. TNF α -Blocker) war eine wesentliche Innovation in der Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Während TNF α -Blocker bei der RA ein besseres Ansprechen als Methotrexat erzielten, eröffneten sie bei der AS erst die Möglichkeit, medikamentös in den Krankheitsverlauf eingreifen zu können und so das Fortschreiten der Erkrankung zu bremsen.

Die TNF α -Blocker Adalimumab (Humira®), Etanercept (Enbrel®) und Infliximab (Remicade®) gehören seit Jahren zu den umsatzstärksten Arzneimitteln in Deutschland. Zusammen erzielten sie 2015 einen Umsatz von mehr als 1,5 Mrd. € in der Gesetzlichen Krankenversicherung [2]. Den hohen Arzneimittelkosten steht der Erhalt der Erwerbsfähigkeit der Patienten gegenüber.

Aufgrund der hohen Wirksamkeit der TNF α -Blocker auf der einen Seite und den hohen Arzneimittelkosten auf der anderen Seite ist die Zulassung von Biosimilars gesundheitsökonomisch von großem Interesse. Biosimilars haben in der Regel niedrigere Preise als ihre Referenzprodukte, sodass ein Einsparungspotenzial bei der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen entstehen kann. Biosimilars sind Arzneimittel, die biotechnologisch erzeugte Proteine enthalten und einem bereits existierenden Medikament ähnlich sind. Wegen des komplexen Aufbaus biopharmazeutischer Arzneimittel und unterschiedlicher Herstellungsverfahren können sie Abweichungen zum Originalprodukt aufweisen [2]. Für die Therapie mehrerer Erkrankungen wurde eine ähnliche Wirksamkeit von Biosimilars wie beim Referenzprodukt nachgewiesen; auch eine Umstellung vom Referenzprodukt auf das Biosimilar hatte auf das Outcome keinen nachteiligen Effekt [3–5]. Die klinische Akzeptanz von Biosimilars ist unterschiedlich [6]. Eine abschließende Bewertung der Biosimilars hat aufgrund ihrer Neuartigkeit noch nicht stattgefunden.

Nach Ablauf des Patents von Infliximab (Remicade®) wurde 2013 CT-P13 (Remsima®, Inflectra®) als erstes Biosimilar zur Behandlung von RA, AS und weiteren entzündlich-rheumatischen Erkrankungen von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen. Daraufhin sank der Umsatz von Remicade® 2015 erstmals in Deutschland [2].

Aus volkswirtschaftlicher Sicht sind nicht nur die direkten Kosten für Arzneimittel wichtig, sondern auch die indirekten Kosten, die durch den krankheitsbedingten Produktivitätsverlust entste-

hen. Da es sich bei entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern um chronische Krankheitsprozesse handelt, sind die Kosten über die gesamte Lebenszeit relevant. Klinische Studien können meist nur über einen Zeitraum von wenigen Jahren durchgeführt werden. Deshalb ist es wichtig, mögliche Krankheitsverläufe von Patienten in einem gesundheitsökonomischen Modell zu erfassen und über die gesamte Lebensdauer der Patienten zu simulieren. Das Ziel unserer Studie ist es, ein gesundheitsökonomisches Modell für die AS zu entwickeln und die möglichen Ersparnisse durch das Biosimilar Inflectra® gegenüber Remicade® zu analysieren.

Die AS ist eine chronisch-entzündliche Spondyloarthritis, die typischerweise zu osteoproliferativen Strukturveränderungen an Achsenskelett, peripheren Arthritiden und Enthesitiden führt [1]. Ohne adäquate Behandlung kommt es bei der AS im Verlauf 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 [7]. In Verbindung mit physikalischer Therapie, die das Fundament jedes therapeutischen Vorgehens bei AS darstellen sollte [8, 9], ist heute durch TNF α -Blocker bei vielen Patienten eine suffiziente Therapie möglich, die Aktivität und Arbeitsfähigkeit erhält. Eine TNF α -Blocker-Therapie kann nachweislich die physische Aktivität und die Teilnahme am Arbeitsleben verbessern, da diese vor allem von Krankheitsaktivität und funktioneller Beeinträchtigung abhängt [10, 11]. Für das Biologikum Infliximab wurde gezeigt, dass die Behandlung signifikant die Zeit des Arbeitsausfalls reduziert und die Produktivität erhöht [11]. Dies wurde auch für andere TNF α -Blocker-Therapien belegt; gleichzeitig wurde festgestellt, dass arbeitsunfähige AS-Patienten durch die Therapie eher wieder einen Arbeitsplatz annehmen können [12]. Volkswirtschaftlich hat der Einfluss der Therapie auf die Erwerbsfähigkeit aufgrund des frühen Krankheitsbeginns bei der AS eine besonders hohe Bedeutung.

Methoden und Modell

Wir entwickeln ein Modell zur Kosten-Nutzwert-Analyse verschiedener Therapieoptionen bei der AS unter Berücksichtigung wichtiger Anforderungen: Einerseits soll das Modell methodische Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Kosten-Nutzwert-Analyse in Deutschland in größtmöglichem Umfang berücksichtigen [13]. Andererseits sollen die Ergebnisse der Kosten-Nutzwert-Analyse international vergleichbar sein und der klinische Nutzen der Therapien in Quality-Adjusted Life Years (QALYs) erfasst werden.

Zur Anpassung des Modells an den klinischen Alltag zählt die Berücksichtigung entsprechender gesetzlicher Vorgaben in Deutschland und der Empfehlungen deutscher und europäischer Fachgesellschaften.

Das Modell wird als Individual Patient Sampling Modell auf Basis des Giessen Rheumatoid Arthritis Model in Microsoft Excel® implementiert [14]. Um die gesamte Breite möglicher klinischer Outcomes erfassen zu können und eine Stabilität der Ergebnisse zu gewährleisten, simuliert das Modell 10 000 virtuelle Patienten. Das Modell kann jeden Patienten maximal über seine gesamte Lebenszeit oder über einen voreingestellten Zeitraum simulieren.

Auf Kostenseite werden sowohl direkte als auch indirekte Kosten in die Berechnung mit eingeschlossen. Die direkten Kosten umfassen alle Arzneimittelkosten gemäß Roter Liste 2017 [15] (► **Tab. 1**). Weiterhin werden die Behandlungskosten berücksichtigt, zu deren Ermittlung der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen wird (► **Tab. 2**). Im Modell werden die Kosten für das erste Quartal Q_1 stets gesondert von den Kosten der Folgequartale Q_n aufgelistet. Wegen der Diagnostik vor Therapiebeginn und der häufigeren Infliximab-Gabe in Q_1 sind die Kosten in Q_1 höher als die Kosten in den Quartalen Q_n .

Indirekte Kosten müssen in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer bestimmt werden. Generell scheiden AS-Patienten nach langer Krankheitsdauer seltener als Patienten mit anderen entzündlich-rheumatischen Krankheiten aus dem Erwerbsleben aus [16]. Hierzu wurden publizierte Daten aus der Kerndokumentation Deutscher Rheumazentren verwendet [16]. Berechnet sind die Kosten nach Humankapitalansatz (Human Capital Approach, HCA). Die gesamten indirekten Kosten sind die Kosten aus Arbeitsunfähigkeit (AU) und Erwerbsminderung (EM) (► **Tab. 3**). Arzneimittelrabatte und Steuern gehen gesondert in alle Berechnungen mit ein, um eine internationale Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse zu ermöglichen.

Zu den Patientencharakteristika im Basecase zählen ein mittleres Alter von 25,1 (SD = 8,5) Jahren bei erstem Auftreten der Symptome und ein mittleres Alter bei Diagnosestellung von 33,8 (SD = 9,5) Jahren. Im Basecase wird eine TNF-Blockertherapie mit einer Latenzzeit von 8,8 Jahren (SD = 7,6 Jahren) plus 0,25 Jahren begonnen [17]. Letzterer Zeitraum entspricht einer 3-monatigen Volldosisbehandlung mit NSAR vor Beginn der TNF-Blockertherapie, was von der ASAS empfohlen wird. 20,83 % der Patienten sind weiblich [18]. Funktioneller Status und Wirksamkeit der Therapie wurde gemäß der Resultate der PLANETAS-Studie nach 54 Wochen bestimmt; auch die Zeit bis zur Umstellung von Remicade oder In-

► **Tab. 1** Medikamentenkosten.

Therapie	Wirkstoff / mg	P / Pkg	D / Pkg	P / D	Schema
NSAR	Ibuprofen 400 mg	4,79 €	100	0,05 €	täglich 1-1-1-1
	Omeprazol 20 mg	5,67 €	14	0,41 €	täglich 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®	CT-P13 100 mg	3.506,19 €	5	701,24 €	Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen 4 D

P: Preis; Pkg: Packung; D: Dosis

► **Tab. 2** Kostenstellen nach Einheitlichem Bewertungsmaßstab.

EBM-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€

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab

► **Tab. 3** Indirekte Kosten nach Krankheitsdauer gemäß Mau et al. [16].

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€
Gesamt(AU+EM) HCA	6.547,00€	6.139,00€	11.661,00€

AU: Arbeitsunfähigkeit; EM: Erwerbsminderung; HCA: Human-Capital-Approach / Humankapitalansatz

flectra auf NSAR wird anhand dieser Studie modelliert [19]. Bei Versagen der Biologikatherapie geht unser Modell von einer dauerhaften Weiterbehandlung mit NSAR aus, ein kompletter Therapieabbruch ist nicht vorgesehen.

Jeder einzelne Patient beginnt mit seinen spezifischen Charakteristika, die ihm abhängig vom Therapiealgorithmus des simulierten Therapiearmes zugeteilt werden. Es wurde hierbei auf die oben genannten publizierten Daten zurückgegriffen und die Zuteilung für jeden Patienten anhand des Mittelwerts und der Standardabweichung individuell festgelegt. Die Verteilung auf die Therapiearme erfolgt zufällig und nicht anhand von spezifischen Charakteristika. Das implementierte Modell kann bis zu 4 Therapiearme gleichzeitig simulieren, um einen schnellen Vergleich von verschiedenen Therapieoptionen zu ermöglichen. Für den Vergleich Remicade® und Inflectra® sind nur die Therapiearme 1 und 2 belegt, die anderen Therapiearme bleiben leer. Die Mechanismen des Individual Patient Sampling Modells sind in ► **Abb. 1** dargestellt.

Bei chronischen Erkrankungen wie der AS ist es unwahrscheinlich, dass ein Patient bis zum Tod bei der selben Therapievariante bleibt. Im Gegenteil verlangen entzündlich-rheumatische Erkrankungen häufig einen Therapiewechsel aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen, Nichtansprechen auf Therapie oder Wir-

kungsverlust. Um keine Verzerrung der Ergebnisse zu erzeugen und die Kosten- und Nutzwert-Effekte den einzelnen Therapieoptionen klar zuordnen zu können, wird im Modell auf einen Wechsel auf ein alternatives Biologikum verzichtet und die Patienten werden auf NSAR umgestellt. Diese starke Vereinfachung führt dazu, dass die von uns berichteten Kosten nicht mit den in der Realität entstehenden Gesamtkosten zu vergleichen sind, da in der klinischen Praxis zumeist eine Therapieumstellung durchgeführt wird. Die Aussagefähigkeit der absoluten Ergebnisse unseres Vergleichs ist entsprechend eingeschränkt.

Um den Therapieerfolg jedes Patienten zu evaluieren, wird sein funktioneller Status aufgezeichnet. Hierzu wird sein Bath-Ankylosing-Spondylitis-Functional-Index (BASFI) in halbjährlichen Abständen evaluiert, was der klinischen Praxis entspricht. Der in den beiden Therapiearmen erzielte BASFI-Score wird mit der natürlichen Krankheitsprogression ohne Therapie mit einer jährlichen BASFI-Verschlechterung von 0,126 verglichen. Die Wahrscheinlichkeit des Versterbens eines Patienten wird gemäß Sterbetafeln des Statistischen Bundesamtes berechnet [20]. Allerdings zeigen sich Unterschiede bei der Mortalitätsrate von AS-Patienten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung. Das Modell rechnet mit einer um den Faktor 1,5 gesteigerten Mortalität für AS-Patienten [21]. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wird der Faktor 1,61 verwendet, der sich ebenfalls in der Literatur findet [22].

Der Behandlungserfolg bei der AS lässt sich wie bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen allerdings nicht nur in gewonnenen zusätzlichen Lebensjahren ausdrücken, sondern auch in gewonnener Lebensqualität (quality of life, QOL). Um gewonnene Lebenszeit und Lebensqualität in einem Nutzenmaß kombinieren zu können, greift das Modell auf die in der Gesundheitsökonomie international verbreiteten QALYs zurück. Unser Modell konvertiert die BASFI-Veränderungen jedes einzelnen Patienten in QALYs mit folgender Umrechnungsfunktion:

$$\text{Utility} = 0,9997 - 0,0058 \times \text{BASFI}$$

► **Abb. 1** Individual Patient Sampling Modell

► **Tab. 4** Ergebnisse des Basecase.

	Remicade®	Inflectra®
Behandlungsdauer	42,35 Jahre	42,20 Jahre
Erzielte QALYs	4,61	4,86
Direkte Kosten		
iMwSt iRab	116.205,17 €	92.631,62 €
eMwSt iRab	103.730,06 €	82.897,95 €
eMwSt eRab	96.407,67 €	77.194,65 €
iMwSt eRab	114.278,51 €	91.113,99 €
Indirekte Kosten	440.972,54 €	439.314,28 €
Gesamtkosten		
iMwSt iRab	557.177,71 €	531.945,90 €
eMwSt iRab	544.702,60 €	522.212,23 €
eMwSt eRab	537.380,21 €	516.508,93 €
iMwSt eRab	555.251,05 €	530.428,27 €

iMwSt: inklusive Mehrwertsteuer; eMwSt: exklusive Mehrwertsteuer;
iRab: inklusive Zwangsrabatt; eRab: exklusive Zwangsrabatt

Diese fand bereits in einer Kosten-Nutzwert-Analyse zur AS in England Anwendung [23]. Das Modell simuliert jeden der 10 000 virtuellen Patienten individuell. Bei Versterben des Patienten werden die gewonnenen QALYs und die entstandenen direkten und indirekten Kosten protokolliert und die Simulation des nächsten Patienten begonnen.

Ergebnisse und Sensitivitätsanalysen

Über ihre gesamte Lebenszeit erzielen Patienten im Therapiealgorithmus NSAR-Remicade® durchschnittlich 4,61 QALYs. Im Arm NSAR-Inflectra® wird ein Gewinn von 4,86 QALYs erreicht. Die durchschnittlichen direkten Kosten pro Patient über dessen Lebenszeit belaufen sich im Remicade®-Therapiearm auf 116.205,17 € inkl. MwSt und Zwangsrabatt. Sie sind höher als die Kosten im

Inflectra®-Therapiearm mit 92.631,62 €. Exklusive MwSt und Zwangsrabatt lassen sich als direkte Kosten im Remicade®-Therapiearm 96.407,67 €, im Inflectra®-Therapiearm 77.194,65 € ermitteln. Die indirekten Kosten betragen 440.972,54 € für Remicade® und 439.314,28 € für Inflectra®. Daraus errechnen sich als Gesamtkosten 557.177,71 € für die Remicade®-Behandlung inkl. MwSt und Zwangsrabatten. Die Inflectra®-Therapie senkt die Gesamtkosten auf 531.945,90 €. Ohne MwSt und Zwangsrabatte lassen sich als Gesamtkosten 537.380,21 € für Remicade® und 516.508,93 € für Inflectra® errechnen.

Die in der Gesundheitsökonomie international gebräuchlichen Incremental Cost-Utility Ratios sind bei der Therapie mit Inflectra® negativ im Vergleich zur Remicade®-Therapie. Dies bedeutet, dass mehr QALYs bei geringeren Kosten erzielt werden können. Eine Übersicht der Ergebnisse des Basecase-Szenarios gibt ► **Tab. 4**.

In den Sensitivitätsanalysen wird die Robustheit der Ergebnisse untersucht. Zunächst wird eine Verringerung der BASFI-Progression auf 0,07 bei keiner Therapie und unter NSAR-Therapie angenommen [24]. Als nächstes werden die Auswirkungen einer Erhöhung der Mortalität auf den Faktor 1,61 geprüft [22]. Eine weitere 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 [25]. 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 nächsten Sensitivitätsanalyse wird die Auswirkung einer Inflationsrate von 3 % auf indirekte Kosten gemäß ► **Tab. 3** überprüft. In den letzten beiden Sensitivitätsanalysen wird das Modell auf eine Dauer von 5 bzw. 10 Jahren begrenzt.

Die größte Veränderung zeigt sich bei Begrenzung der Behandlungsdauer. Bei einer maximalen Behandlungsdauer von 10 Jahren sinken die direkten Kosten um 60.577,91 € (– 62,84 %) für Remicade® und um 48.993,87 € (– 63,47 %) für Inflectra® exklusive MwSt und Rabatt. Die Gesamtkosten verändern sich um – 438.919,69 € für Remicade® und – 425.734,50 € für Inflectra® exklusive MwSt und Rabatt. Prozentual ist die Kostensenkung auch hier bei beiden Therapiearmen ähnlich (– 81,68 % und – 82,43 %). Neben der Veränderung auf der Kostenseite ver-

► **Tab. 5** Ergebnisse des Basecase und der Sensitivitätsanalysen (► **Δ**: bezieht sich auf das BASCASE-Szenario, iMwSt = inklusive Mehrwertsteuer, eMwSt = exklusive Mehrwertsteuer, iRab = inklusive Zwangsrabatt, eRab = exklusive Zwangsrabatt, C = Kosten)

SIMULATION	Basecase		BASFI-Veränderung = 0,07 / a		Mortalität = 1,61		NSAR-Behandlung = 6,25 a; SD = 4,76	
ARM	Remicade®	Inflectra®	Remicade®	Inflectra®	Remicade®	Inflectra®	Remicade®	Inflectra®
KOSTEN C								
ΔCDirekt								
iMwSt iRab	116.205,17€	92.631,62€	115.670,09€	93.630,94€	116.169,97€	93.280,49€	117.736,14€	94.329,50€
eMwSt iRab	103.730,06€	82.897,95€	103.263,63€	83.768,27€	103.690,19€	83.435,37€	105.086,78€	84.381,48€
eMwSt eRab	96.407,67€	77.194,65€	95.975,08€	78.004,30€	96.361,08€	77.684,62€	97.655,67€	78.563,35€
iMwSt eRab	114.278,51€	91.113,99€	113.763,32€	92.071,71€	114.248,33€	91.719,75€	115.791,85€	92.762,94€
CIndirekt	440.972,54€	439.314,28€	439.422,01€	443.938,84€	434.106,30€	435.285,36€	438.371,86€	439.226,93€
CGesamt								
iMwSt iRab	557.177,71€	531.945,90€	555.092,11€	537.569,78€	550.276,27€	528.565,85€	556.108,00€	533.556,43€
eMwSt iRab	544.702,60€	522.212,23€	542.685,64€	527.707,12€	537.796,48€	518.720,73€	543.458,64€	523.608,42€
eMwSt eRab	537.380,21€	516.508,93€	535.397,10€	521.943,14€	530.467,37€	512.969,99€	536.027,53€	517.790,28€
iMwSt eRab	555.251,05€	530.428,27€	553.185,33€	536.010,55€	548.354,62€	527.005,11€	554.163,71€	531.989,87€
ΔCDirekt								
iMwSt iRab			- 535,08€	999,32€	- 35,20€	648,87€	1.530,97€	1.697,88€
eMwSt eRab			- 432,59€	809,65€	- 46,59€	489,97€	1.248,00€	1.368,70€
ΔCGesamt								
iMwSt iRab			- 2.085,60€	5.623,88€	- 6.901,44€	- 3.380,05€	- 1.069,71€	1.610,53€
eMwSt eRab			- 1.983,11€	5.434,21€	- 6.912,84€	- 3.538,94€	- 1.352,68€	1.281,35€
ΔCDirekt								
[%]								
iMwSt iRab			- 0,46 %	1,08 %	- 0,03 %	0,70 %	1,32 %	1,83 %
eMwSt eRab			- 0,45 %	1,05 %	- 0,05 %	0,63 %	1,29 %	1,77 %
ΔCGesamt								
[%]								
iMwSt iRab			- 0,37 %	1,06 %	- 1,24 %	- 0,64 %	- 0,19 %	0,30 %
eMwSt eRab			- 0,37 %	1,05 %	- 1,29 %	- 0,69 %	- 0,25 %	0,25 %
QALYS								
QALYS Gesamt	4,61	4,86	4,07	4,43	4,52	4,88	5,08	5,39
ΔQALYS			- 0,54	- 0,43	- 0,09	0,02	0,47	0,53
ΔQALYS [%]			- 11,77 %	- 8,85 %	- 1,95 %	0,41 %	10,23 %	10,94 %

ringern sich auch die erzielten QALYS erheblich auf 0,41 (- 91,01 %) mit Remicade® und 0,43 (- 91,19 %) mit Inflectra®.

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®; die Gesamtkosten sogar um - 91,11 % bei Remicade® und - 91,36 % bei Inflectra®. Der QALY-Zugewinn verringert sich um - 97,61 % bzw. - 97,67 % und beträgt lediglich je 0,11 QALYS für beide Arzneimittel.

Ein großer Kostenanstieg kann beobachtet werden, wenn man die Annahme trifft, dass die indirekten Kosten aus dem Jahr 2002 [16] mit einer Inflationsrate von 3 % angestiegen sind: Die Gesamtkosten steigen exklusive MwSt und Rabatt um 45,64 % (absolut

245.236,41 €) für Remicade® und um 48,43 % (absolut 250.121,23€) für Inflectra®. 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 %) und 4,43 für Inflectra® (- 8,85 %). Auf Kosten-seite sind sowohl bei direkten Kosten (- 0,45 % und 1,05 % exklusive MwSt und Rabatt) als auch bei Gesamtkosten (- 0,37 % und 1,05 % 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 % und 0,63 % exklusive MwSt und Rabatt), Gesamtkosten (- 1,29 % und - 0,69 % exklusive MwSt und Rabatt) als auch bei den QALYS (- 1,95 % und 0,41 %) sind die Veränderungen minimal.

► Tab. 5 Fortsetzung

SIMULATION	NSAR-Behandlung = 1,00 a; SD = 0		Inflationsrate = 3 %		Behandlungsdauer max = 10 a		Behandlungsdauer max = 5 a	
ARM	Remicade®	Inflectra®	Remicade®	Inflectra®	Remicade®	Inflectra®	Remicade®	Inflectra®
KOSTEN C								
ΔCDirekt								
iMwSt iRab	119.495,35 €	95.437,02 €	115.149,52 €	92.733,20 €	42.785,41 €	33.565,06 €	18.129,20 €	14.293,36 €
eMwSt iRab	106.627,88 €	85.360,42 €	102.846,20 €	82.996,77 €	38.654,22 €	30.381,47 €	16.620,09 €	13.118,76 €
eMwSt eRab	99.072,59 €	79.461,01 €	95.592,37 €	77.290,39 €	35.829,76 €	28.200,78 €	15.418,36 €	12.189,68 €
iMwSt eRab	117.511,82 €	93.858,97 €	113.295,89 €	91.217,25 €	42.723,08 €	33.522,94 €	18.351,28 €	14.457,18 €
CIndirekt	434.992,82 €	435.265,22 €	687.024,25 €	689.339,77 €	62.630,76 €	62.573,65 €	32.367,87 €	32.430,87 €
CGesamt								
iMwSt iRab	554.488,17 €	530.702,24 €	802.173,77 €	782.072,97 €	105.416,17 €	96.138,71 €	50.497,07 €	46.724,23 €
eMwSt iRab	541.620,70 €	520.625,64 €	789.870,45 €	772.336,55 €	101.284,98 €	92.955,13 €	48.987,97 €	45.549,63 €
eMwSt eRab	534.065,42 €	514.726,23 €	782.616,62 €	766.630,16 €	98.460,52 €	90.774,43 €	47.786,23 €	44.620,54 €
iMwSt eRab	552.504,65 €	529.124,19 €	800.320,14 €	780.557,03 €	105.353,84 €	96.096,59 €	50.719,15 €	46.888,05 €
ΔCDirekt								
iMwSt iRab	3.290,18 €	2.805,40 €	- 1.055,65 €	101,58 €	- 73.419,76 €	- 59.066,56 €	- 98.075,97 €	- 78.338,26 €
eMwSt eRab	2.664,92 €	2.266,36 €	- 815,30 €	95,74 €	- 60.577,91 €	- 48.993,87 €	- 80.989,31 €	- 65.004,97 €
ΔCGesamt								
iMwSt iRab	- 2.689,54 €	- 1.243,66 €	244.996,06 €	250.127,07 €	- 451.761,54 €	- 435.807,19 €	- 506.680,64 €	- 485.221,67 €
eMwSt eRab	- 3.314,79 €	- 1.782,70 €	245.236,41 €	250.121,23 €	- 438.919,69 €	- 425.734,50 €	- 489.593,98 €	- 471.888,39 €
ΔCDirekt [%]								
iMwSt iRab	2,83 %	3,03 %	- 0,91 %	0,11 %	- 63,18 %	- 63,77 %	- 84,40 %	- 84,57 %
eMwSt eRab	2,76 %	2,94 %	- 0,85 %	0,12 %	- 62,84 %	- 63,47 %	- 84,01 %	- 84,21 %
ΔCGesamt [%]								
iMwSt iRab	- 0,48 %	- 0,23 %	43,97 %	47,02 %	- 81,08 %	- 81,93 %	- 90,94 %	- 91,22 %
eMwSt eRab	- 0,62 %	- 0,35 %	45,64 %	48,43 %	- 81,68 %	- 82,43 %	- 91,11 %	- 91,36 %
QALYS								
QALYS Gesamt	5,86	6,18	4,62	4,87	0,41	0,43	0,11	0,11
ΔQALYS	1,25	1,32	0,01	0,01	- 4,20	- 4,43	- 4,50	- 4,75
ΔQALYS [%]	27,10 %	27,15 %	0,24 %	0,28 %	- 91,01 %	- 91,19 %	- 97,61 %	- 97,67 %

Δ: bezieht sich auf das BASECASE-Szenario, Legende: iMwSt = inklusive Mehrwertsteuer, eMwSt = exklusive Mehrwertsteuer, iRab = inklusive Zwangsrabatt, eRab = exklusive Zwangsrabatt, C = Kosten, QALY = Quality Adjusted Life-Year

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® und 1,77 % (absolut 1.368,70 €) für Inflectra®; die Gesamtkosten verändern sich um - 0,25 % (absolut - 1.352,68 €) und um 0,25 % (absolut 1.281,35 €). Die Veränderung an QALYS ist hingegen für beide Arzneimittel ähnlich. Remicade® steigert den Zugewinn um 10,23 %, Inflectra® um 10,94 %. Noch deutlicher werden die Veränderungen 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 % und mit 6,18 für Inflectra® um 27,15 %. Die Kosten bleiben hingegen auch hier stabil mit geringfügigen Änderungen in direkten Kos-

ten von 2,76 % (2.664,92 €) und 2,94 % (2.266,36 €) exklusive MwSt und Rabatt für Remicade® und Inflectra®. Entsprechend unbeträchtlich fällt die Veränderung der Gesamtkosten aus mit - 0,62 % (- 3.314,79 €) für Remicade® bzw. - 0,35 % (- 1.782,70 €) für Inflectra® exklusive MwSt und Rabatt. Eine Übersicht über alle Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und den Vergleich zum Basecase gibt ► Tab. 5.

Diskussion

Da Biosimilars für TNFα-Blocker erst seit wenigen Jahren auf dem Markt sind, konzentriert sich die bisherige wissenschaftliche Diskussion auf die Analyse des Kosten-Nutzwert-Verhältnisses einzel-

ner Biologika, Biologika gegenüber Basistherapeutika oder Biologika untereinander [26–28].

Infliximab-Originator- und -Biosimilar-Präparate erzielten 2015 in der Gesetzlichen Krankenversicherung einen Umsatz von 231,77 Mio. € [2]. Das in Microsoft Excel® implementierte Individual Patient Sampling Modell zeigt das Einsparungspotential durch Inflectra® über die Lebenszeit von AS-Patienten in der deutschen Gesetzlichen Krankenversicherung. Durchschnittlich sinken mit Inflectra® die direkten Kosten um – 19.213,02 € (exklusive MwSt und Rabatt) im Vergleich zu Remicade® pro Patient über dessen Lebenszeit.

Die Zuverlässigkeit unserer Ergebnisse würde durch umfangreichere klinische Vergleichsstudien der Wirksamkeit von Biosimilars mit Originator-Biologikum gewinnen. Zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Kosten-Nutzwert-Analyse lieferten für Infliximab-Biosimilars einzig die 54-Wochen-Resultate der PLANETAS-Studie geeignete Daten zur Simulation der Krankheitsverläufe der virtuellen Patienten in unserem Modell. Dabei wies die PLANETAS-Studie leichte, rechnerische Vorteile in der Effektivität der Biosimilars auf, was zu einer rechnerisch geringfügig erhöhten Zahl gewonnener QALYs gegenüber Originator-Biologikum Remicade® in unserem Modell führte. Ein größerer Studienpool zum Vergleich von Remicade® mit Biosimilars wäre wünschenswert.

Für die AS gibt es noch keine Daten aus Patientenregistern wie dem RABBIT (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie) für die RA. Ende 2016 wurde das RABBIT-SpA vom Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin initiiert. Damit sind für Deutschland wichtige Daten aus dem Versorgungsalltag für zukünftige Kosten-Nutzwert-Analysen zu erwarten.

Für zukünftige Anwendungen des entwickelten Modells wäre eine Differenzierung der indirekten Kosten nach Funktionsstatus wünschenswert. Die aktuell verfügbaren Daten, die nur nach der Krankheitsdauer differenzieren, können die Ersparnisse aufgrund einer mit einer funktionierenden Therapie erhaltenen oder wieder erlangten Erwerbsfähigkeit nicht abbilden.

Die hier berechneten direkten Kosten bilden die mit einer spezifischen Therapie assoziierten Kosten über die Lebenszeit der simulierten Patienten ab, geben aber nicht die gesamten direkten Kosten über die Lebenszeit wieder, die im klinischen Alltag nach einem möglichen Wechsel auf ein weiteres Biologikum nach Wirkverlust eines Infliximab-Präparats entstehen würden. Es ist jedoch in der klinischen Praxis unwahrscheinlich, dass ein Patient bei derselben Therapievariante bleibt und keine weitere Therapie nach Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen, Nichtansprechen auf Therapie oder Wirkungsverlust initiiert wird. Auf die Simulation eines solchen Wechsels wurde in unserem Modell verzichtet, um die Kosten-Effekte den untersuchten Therapien ohne Verzerrung zuordnen zu können.

Schlussfolgerung

Gesundheitsökonomische Modelle können Kosten und Nutzen verschiedener Therapien über die gesamte Lebenszeit von virtuellen Patienten simulieren und die gesamte Breite möglicher Outcomes aufzeigen. Die Kosten-Nutzwert-Analyse für chronisch-entzündliche Erkrankungen sollte auf einem Lebenszeitmodell beruhen, um die Reichweite der gesundheitsökonomischen Auswirkungen ad-

äquat erfassen zu können. Das im Rahmen unserer Analyse entwickelte, gesundheitsökonomische Simulationsmodell für AS zeigt das Einsparungspotential durch den Einsatz des Infliximab-Biosimilars Inflectra® im Vergleich zum Originator-Präparat Remicade®. Der Einsatz des Biosimilars führt bei 10 000 simulierten Patienten durchschnittlich zu einer Senkung der direkten Kosten um 23.573,55 €. Zum internationalen Vergleich der Ergebnisse ist es sinnvoll, die deutsche Mehrwertsteuer sowie Zwangsrabatte von den Arzneimittelkosten abzuziehen. In diesem Fall beträgt die Ersparnis 19.213,02 €.

Die Zulassung weiterer Biosimilars für die ebenfalls umsatzstarken Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept hat das Potenzial, die direkten Kosten für entzündlich-rheumatische Erkrankungen weiter zu senken. Klinische Studien müssen vor der gesundheitsökonomischen Analyse die Vergleichbarkeit der Biosimilars in Wirkung und Nebenwirkungsprofil sicher stellen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Braun J, Baraliakos X, Heldmann F et al. Was ist gesichert in der Therapie der axialen Spondyloarthritis? Internist 2013; 54: 1450–1458
- [2] Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016
- [3] Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): A 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2017; 389: 2304–2316
- [4] Park W, Yoo DH, Miranda P et al. 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 2017; 76: 346–354
- [5] Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. Arthritis Res Ther 2016; 18: 82
- [6] Blackstone EA, Joseph PF. The economics of biosimilars. Am Heal drug benefits 2013; 6: 469–478
- [7] Lange U. Differenzialindikative Verordnung bei ankylosierender Spondylitis. arthritis + rheuma 2010; 6: 329–333
- [8] Braun J, van den Berg R, Baraliakos X et al. 2010; update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 896–904
- [9] Lange U, Kürten B, Müller-Ladner U et al. Physikalisch-therapeutische und rehabilitative Maßnahmen bei der ankylosierenden Spondylitis. Z Rheumatol 2007; 66: 727–733
- [10] Prince DS, McGuigan LE, McGirr EE. Working life and physical activity in ankylosing spondylitis pre and post anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. Int J Rheum Dis 2014; 17: 165–172
- [11] van der Heijde D, Han C, DeVlam K et al. Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2006; 55: 569–574

- [12] Keat AC, Gaffney K, Gilbert AK et al. Influence of biologic therapy on return to work in people with work disability due to ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 481–483
- [13] IQWiG. Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten. Köln: 2009
- [14] Gissel C, Götz G, Repp H. Cost-effectiveness of Adalimumab for Rheumatoid Arthritis in Germany. *Z Rheumatol* 2016; 75: 1006–1015
- [15] Rote Liste 2017. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (Einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). Frankfurt am Main: Rote Liste Service GmbH; 2017
- [16] Mau W, Beyer W, Ehlebracht-König I et al. Krankheitslast. *Z Rheumatol* 2008; 67: 157–164
- [17] Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 61–66
- [18] Dean LE, Jones GT, MacDonald AG et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2014; 53: 650–657
- [19] Park W, Yoo DH, Jaworski J et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 25
- [20] Statistisches Bundesamt. Aktuelle Sterbetafeln für das Frühere Bundesgebiet und die Neuen Länder. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. 2015
- [21] Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 174–176
- [22] Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1921–1925
- [23] Jansen JP, Pellissier J, Choy EH et al. Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in the UK. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 3069–3078
- [24] Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S et al. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade(R)). *Rheumatology* 2004; 43: 1158–1166
- [25] Sullivan C, Quinn K, Harney S et al. 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* 2014; 183: 579–584
- [26] Gissel C, Repp H. Cost per responder of TNF- α therapies in Germany. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1805–1809
- [27] Neilson AR, Sieper J, Deeg M. Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany. *Rheumatology* 2010; 49: 2122–2134
- [28] Schulze-Koops H, Deeg M, Runge C et al. Gesundheitsökonomische Bewertung der Kombinationstherapie der rheumatoiden Arthritis mit Methotrexat und Etanercept auf der Basis der TEMPO-Studie. *Z Rheumatol* 2009; 68: 836–841