

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab (Cosentyx[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3A

*Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer
Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder
Phototherapie geeignet sind*

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

Stand: 27.02.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	87
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Empfohlene Arzneimittel der S3-Leitlinie und neu zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der Plaque-Psoriasis.....	23
Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis	31
Tabelle 3-3: Fünf-Jahresprognosen für die Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis	32
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-5: Bestimmung der Zielpopulation	34
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	35
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-10: Berechnung des Durchschnittsgewichts von Psoriasis-Patienten.....	57
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-12: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Secukinumab.....	61
Tabelle 3-13: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Fumarsäureester.....	62
Tabelle 3-14: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Ciclosporin.....	62
Tabelle 3-15: Bestimmung der Kosten pro Tablette für Methotrexat-Tabletten	63
Tabelle 3-16: Bestimmung der Kosten pro Fertigspritze für Methotrexat-Fertigspritzen	63
Tabelle 3-17: Bestimmung der Kosten für die Therapie mit einer oralen PUVA.....	65
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	71
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	74
Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Secukinumab.....	76
Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Fumarsäureester	77
Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Ciclosporin	77
Tabelle 3-24: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Methotrexat-Tabletten.....	77

Tabelle 3-25: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Methotrexat-Fertigspritzen.....	78
Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für die Phototherapien.....	78
Tabelle 3-27 Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	79
Tabelle 3-28: Erwartete Jahrestherapiekosten für die GKV in 5 Jahren.....	82
Tabelle 3-29: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	92

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Daten zu Prävalenz und Inzidenz der Psoriasis in Deutschland	38
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AK	Arzneimittelkosten
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AP	Alkalische Phosphatase
AS	Ankylosierende Spondylitis
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BSA	Body Surface Area
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CLCI	kumulative Lebensverlauf-Einschränkung der Psoriasis (cumulative life course impairment of psoriasis)
cm	Zentimeter
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP450	Cytochrome P450
d	day (Tag)
DDD	Defined Daily Dose
d. h.	das heißt
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug)
dt.	deutsch
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
g	Gramm
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HLA	Human Leukocyte Antigen
HRI	Health Risk Institute
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
J	Joule
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
Lsg.	Lösung
max.	maximal
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MED	Minimale-Erythem-Dosis
mg	Milligramm
MPD	Minimale-Phototoxische-Dosis
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NB	Schmalspektrum (Narrowband)
nm	Nanometer
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDE4	Phosphodiesterase-4-Inhibitor
PIIINP	aminoterminales Prokollagen-III-Peptid
PsA	Psoriasis-Arthritis
PSORS1	Psoriasis Susceptibility Gene 1
PUVA	Psoralen plus Ultraviolett-A
RMP	Risk Management Plan

Abkürzung	Bedeutung
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Stk.	Stück
Tbl.	Tablette(n)
Th-Zellen	T-Helfer-Zellen
TNF	Tumornekrosefaktor
u. a.	unter anderem
UV	Ultraviolett
W	Woche
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
ZK	Zusatzkosten

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Cosentyx[®], Secukinumab, AIN und AIN457A synonym verwendet.

Die Zielpopulation wurde vom G-BA in zwei Subpopulationen unterteilt, die als Subpopulation A und B bezeichnet werden. Die Subpopulation A definiert der G-BA als Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind. Folglich umfasst die Subpopulation A alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, abzüglich der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Subpopulation B). Innerhalb des vorliegenden Dossiers wird die Subpopulation A zur besseren Lesbarkeit wie folgt bezeichnet: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Secukinumab (Cosentyx[®]) ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (1). Die Patientengruppe wird gemäß des G-BA Beschlusses zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie zu Secukinumab in zwei Subpopulationen aufgeteilt (2):

- a.) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind (Subpopulation A).
- b.) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Subpopulation B).

Für die Subpopulation B wurde der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab (Stelara[®]) bereits in einem vorherigen Verfahren (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167) durch den G-BA festgestellt. Für Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung zeigt sich demnach ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen sowie für Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab (2).

Bestandteil des vorliegenden Dossiers ist ausschließlich die Subpopulation A, also Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, da für diese neue Evidenz aus der PRIME-Studie zur Verfügung steht. Mit der PRIME-Studie liegt für die Subpopulation A ein direkter Vergleich von Secukinumab gegen Fumarsäureester, eine der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien, vor. Daher werden im vorliegenden Dossier Fumarsäureester als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im Verlauf des Verfahrens der Nutzenbewertung von Secukinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis wurden mehrere Beratungsgespräche mit dem G-BA in Anspruch genommen.

Das erste Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV fand am 25. Juni 2012 statt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-021(3)). Der G-BA hat darin als zweckmäßige Vergleichstherapie zunächst Adalimumab oder Infliximab festgelegt.

In einem zweiten Beratungsgespräch, das am 4. November 2013 stattfand (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-083 (4)), wurde vom G-BA Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Im Januar 2015 fand ein weiteres G-BA Beratungsgespräch statt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-127 (5)), dessen Hintergrund die zuvor nicht absehbare Erstlinienzulassung von Secukinumab durch die Europäische Kommission war. Das CHMP entschied sich mit seiner Positive Opinion vom 20. November 2014 dafür, den Einsatz von Secukinumab als systemische Therapie sowohl für systemisch naive und als auch für vorbehandelte Patienten aufgrund der positiven Nutzen-Risiko-Bewertung dem behandelnden Arzt zu überlassen.

Der G-BA hat in diesem dritten Beratungsgespräch folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für die Subpopulationen A und B bestimmt (5):

- a) Für Patienten ohne bisherige konventionelle systemische Therapie (Subpopulation A): eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von: Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneo-PUVA, orale PUVA, NB-UVB)

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

- b) Für Patienten, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (Subpopulation B): Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

Um schnellstmöglich auch direkt vergleichende Evidenz für die Subpopulation A zu generieren, wurde von Novartis die direkte Vergleichsstudie PRIME gegen den Komparator Fumarsäureester gestartet. Fumarsäureester stellen das in Deutschland am häufigsten angewendete konventionelle Systemtherapeutikum dar, dessen Anwendungsgebiet unter den vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien dem Anwendungsgebiet von Secukinumab am ähnlichsten ist.

Weiterhin hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung am 28. April 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse geändert. Daraus ergaben sich folgende Änderungen hinsichtlich der definierten Phototherapien für die Subpopulation A (6):

Für Patienten ohne bisherige konventionelle systemische Therapie (Subpopulation A): eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB).

Am 18. Mai 2016 teilte der G-BA Novartis eine erneute Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Subpopulation A mit. Infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Subpopulation A wie folgt geändert (7):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis,

1. die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, ist:

~~eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von:~~

Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Hinweis:

Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.

Voraussetzung ist, dass nur Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist. ~~Dafür ist die Einschätzung des Arztes allein genommen nicht ausreichend, sondern es muss in der Dokumentation sichergestellt sein, dass topische Therapieoptionen bereits ausgeschöpft wurden.“~~

Diese Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im Beratungsgespräch vom 23. November 2016 nochmals durch den G-BA bestätigt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-148 (8)).

Da mit der PRIME-Studie eine direkte Vergleichsstudie zwischen Secukinumab und Fumarsäureestern vorliegt, werden im vorliegenden Dossier Fumarsäureester als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Subpopulation A gewählt. Die Subpopulation A umfasst alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, abzüglich der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Subpopulation B).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen zu den Beratungsgesprächen mit der Geschäftsstelle des G-BA basieren auf den jeweiligen Niederschriften zum Beratungsgespräch (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2012-B-021, 2013-B-082, 2014-B-127 und 2016-B-148 (3-5, 8)). Die Informationen zur Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Subpopulation A sind den Schreiben des G-BA an Novartis entnommen (6, 7).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx[®] (Stand: 04/2016). 2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab 2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-021 - Secukinumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis. 2012.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2013-B-080, 2013-B-081, 2013-B-082 und 2013-B-083 (Secukinumab zur Behandlung der Spondylitis (2013-B-080), der Psoriasis-Arthritis (2013-B-081), der Uveitis (2013-B-082) sowie der Plaque-Psoriasis (2013-B-B-083)). 2013.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-127. 2015.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Formale Vorprüfung auf Vollständigkeit gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 2 VerfO Secukinumab (Cosentyx[®]) - Dossier vom 30.04.2015 - Informationen über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet 2015.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Informationen über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2014-B-127 - Secukinumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. 2016.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-148. 23.11.2016. 2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Psoriasis ist eine systemische und multifaktorielle Erkrankung, die sich primär an der Haut manifestiert (1, 2). Bei ihrer Entstehung spielen sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine wichtige Rolle. Sie kann in jedem Alter vorkommen und kann mit Gelenkbeteiligung (Psoriasis-Arthritis) einhergehen (1).

Je nach Schweregrad können die betroffenen Hautareale sehr klein sein oder die gesamte Körperoberfläche umfassen, was als generalisierte Psoriasis bezeichnet wird (2). Es gibt verschiedene Phänotypen der Psoriasis (1). Im Folgenden soll nur auf die Plaque-Psoriasis (auch: Psoriasis vulgaris) eingegangen werden, da diese als relevantes Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Inhalt dieses Dossiers ist.

In einem Beschluss der 67. Versammlung der WHO wird auf den stigmatisierenden Charakter der Plaque-Psoriasis hingewiesen und gefordert die Erkrankung in die Gruppe der nicht übertragbaren Erkrankungen aufzunehmen. Des Weiteren wird die Notwendigkeit betont, allen Patienten Zugang zu adäquaten Therapiemaßnahmen zu gewähren (3). Um ein verstärktes Bewusstsein für die Bedeutung dieser Erkrankung zu schaffen, wurde von der WHO erstmalig ein globaler Report zur Psoriasis erstellt (4).

Beschreibung der Erkrankung

Die Plaque-Psoriasis ist die häufigste klinische Manifestation der Psoriasis (ca. 80 % bis 90 % aller Psoriasis-Erkrankungen). Sie ist eine chronische Erkrankung, die in die Stadien mild und mittelschwer bis schwer eingestuft wird (1). Eine Plaque-Psoriasis manifestiert sich meistens erstmalig während der Pubertät, kann aber auch erst in späteren Lebensjahren auftreten. Die Krankheit verläuft bei jedem Patienten unterschiedlich und kann schubweise auftreten, wobei einzelne Schübe mit Blick auf die Symptomatik bei jedem Patienten individuell verlaufen. Faktoren wie Infektionen oder Stress können eine Erkrankung auslösen sowie zu Schüben führen und dadurch negativ zum Krankheitsverlauf beitragen (5). Die folgenden Körperstellen sind am häufigsten (Prädilektionsstellen) von Schuppenflechtenherden betroffen (2, 6): Streckseiten der Arme, Handrücken, Knie, tiefer Rücken/Gesäß, Kopfhaut, Bauchnabel und Körperfalten (z. B. die Analfalte). Innerhalb der Plaque-Psoriasis gibt es zwei Phänotypen (2): die chronisch-stationäre Form und die akut-exanthematische (Psoriasis guttata) Form.

Bei der chronisch-stationären Form sind die betroffenen Areale auf einzelne Körperstellen beschränkt. Hier kommt es zunächst zu einzelnen erythemato-squamösen Plaques, die sich im Zeitverlauf vergrößern und mit anderen Plaques zusammenschließen können. Die betroffenen Areale zeigen dicke, fest haftende, gelb bis silbrig glänzende Schuppen (1, 2, 6). Bei der akut-exanthematischen Form erscheinen die Psoriasis-Plaques verteilt über den ganzen Körper als kleine Effloreszenzen von 0,1 cm bis 1,5 cm (2).

Bei beiden Phänotypen sind die Hautveränderungen durch drei Charakteristika gekennzeichnet: Rötung (Erythem), Schuppung (Desquamation) und Verdickung der Haut (Induration). Als Folge kann der Patient unter starkem Juckreiz leiden (7).

Bei Plaque-Psoriasis-Patienten können auch die Nägel betroffen sein. Dabei können die Fingernägel als Folge eines gestörten Nagelwachstums (subunguale Onychodystrophie) z. B. eingerissen, zersplittert, verdickt oder komplett zerstört sein (2). Häufig treten auch die sogenannten Tüpfel- oder Grübchennägel oder eine gelbliche Verfärbung der Nägel (Ölflecken) auf (8). Eine Nagelbettbeteiligung (distale Oncholyse) kann zudem mit starken Schmerzen sowie Feinmotorik- und Funktionseinschränkungen einhergehen (2).

Des Weiteren können Entzündungen der mittleren Augenhaut (Uveitis) oder der Gelenke (Psoriasis-Arthritis) vorkommen (9). Neben der Gelenkbeteiligung können bei der Psoriasis-Arthritis auch die Sehnscheiden entzündet sein (Enthesitis) (10). Tritt die Plaque-Psoriasis vermehrt auf der Kopfhaut auf, können die Haarfollikel in ihrer physiologischen Funktion beeinträchtigt werden und zu einem durch die Psoriasis bedingten Haarausfall führen (Alopecia psoriatica) (11).

Wie auch bei anderen multifaktoriellen Erkrankungen haben genetische und Umweltfaktoren bzw. exogene Triggermechanismen eine wichtige Bedeutung bei der Entstehung der Plaque-Psoriasis. Der genetische Anteil am Psoriasisrisiko wird auf 60 % bis 70 % geschätzt (1). Es wird davon ausgegangen, dass mehrere genetische Faktoren zusammenspielen, wobei besonders das HLA-CW*0602-Allel im Suszeptibilitätslocus PSORS1 auf Chromosom 6p21 eine bedeutende Rolle spielt (12). Infektionen, Rauchen, Stress und bestimmte Medikamente können zudem auslösend für die Erkrankung sein und/oder den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen (6).

Durch die genannten Faktoren wird bei der Pathogenese der Plaque-Psoriasis ein fehlgesteuerter immunologischer Prozess eingeleitet. Zellen des angeborenen Immunsystems, z. B. plasmazytoide dendritische Zellen, werden zu Beginn der Entzündungskaskade fälschlicherweise aktiviert und sezernieren Botenstoffe wie Interleukine, Interferone oder TNF- α . Diese Botenstoffe wirken entzündungsfördernd (pro-inflammatorisch) und aktivieren myeloide dendritische Zellen. Im nächsten Schritt der Entzündungskaskade präsentieren die aktivierten myeloiden dendritischen Zellen Antigene auf ihrer Zelloberfläche und sezernieren die pro-inflammatorischen Botenstoffe IL-12 und IL-23. Damit wird ein pathologischer Prozess im adaptiven Immunsystem eingeleitet (1, 13).

Naive T-Zellen differenzieren unter anderem zu T-Helfer-Zellen (Th1 und Th17) und aktivieren die zellvermittelte Abwehr des adaptiven Immunsystems. Diese differenzierten Effektorzellen wandern ins Gewebe der Haut, wo sie körpereigene Zellstrukturen der Haut als körperfremd erkennen. Des Weiteren sezernieren die Effektorzellen pro-inflammatorische Botenstoffe, wie z. B. IL-17A, welche auf die hornbildenden Zellen (Keratinocyten) in der Epidermis wirken. Dadurch wird eine Hyperproliferation der Keratinocyten ausgelöst und die Produktion antimikrobieller Peptide und weiterer Botenstoffe wie Chemokine induziert.

IL-17A stellt somit eine wichtige Verbindung zwischen adaptivem Immunsystem und Keratinocyten in der Pathogenese der Plaque-Psoriasis dar. Demnach eignet sich die Hemmung von IL-17A als direkter und zielgerichteter Therapieansatz bei der Plaque-Psoriasis (1, 13).

Die gesteigerte Proliferation und eine gestörte Ausreifung der Keratinocyten sind die Ursache für die in der Plaque-Psoriasis beobachtete Hyperparakeratose. Diese Eigenschaft und die bereits beschriebene Hyperproliferation führen schließlich zu der, für eine Psoriasis typischen, Schuppung der Haut (14).

Die antimikrobiellen Peptide und Chemokine wirken rückkoppelnd auf die Zellen des angeborenen Immunsystems, die am Anfang der Signalkaskade stehen, sodass der Entzündungsprozess in der Haut weiter verstärkt wird. Zudem bewirken die Chemokine, dass weitere Immunzellen wie neutrophile Granulozyten in das entzündete Gewebe einwandern. Als Folge können sterile Mikroabszesse entstehen. Des Weiteren wird durch die Entzündungskaskade eine Umstrukturierung des Gewebes induziert. Eine Erweiterung und Vermehrung von oberflächennahen Blutgefäßen führt zudem zu der typischen Rötung in der Plaque-Psoriasis (13, 14).

Darüber hinaus ist die Plaque-Psoriasis als systemische Erkrankung auch mit verschiedenen anderen Erkrankungen (Komorbiditäten) assoziiert. Dazu gehören chronisch entzündliche Erkrankungen, die überlappende Krankheitsmechanismen haben können, wie z. B. die ankylosierende Spondylitis oder die rheumatoide Arthritis. Sie wird bei Plaque-Psoriasis-Patienten vierfach häufiger diagnostiziert als bei Patienten ohne psoriatische Beteiligung (1). Zudem werden chronisch entzündliche Darmerkrankungen und metabolische Veränderungen, u. a. Diabetes mellitus Typ II, Adipositas und arterielle Hypertonie mit einer Plaque-Psoriasis assoziiert (15-17).

Adipositas und arterielle Hypertonie sind auch aus versorgungspolitischer Sicht bedeutsam, was im vorherigen Dossier zu Secukinumab im Anwendungsgebiet der Plaque-Psoriasis anhand einer Analyse von GKV-Routinedaten dargestellt wurde ((Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167; (18)). Über die bekannten Komorbiditäten hinaus traten vermehrt Rückenschmerzen, Akkomodationsstörungen und Refraktionsfehler bei Plaque-Psoriasis-Patienten auf, für die medizinische Leistungen erbracht wurden (19).

Weiterhin existiert ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall (20). Ferner gibt es starke Hinweise, dass eine Assoziation mit psychischen Störungen, beispielsweise Affektstörungen und Depressionen, besteht (21).

Diagnose und Einteilung der Krankheitsstadien

Die Diagnose der Plaque-Psoriasis erfolgt fast ausschließlich durch die typische Morphologie der Effloreszenzen und wird bei zwei von drei Patienten (Erstdiagnosen) vom Dermatologen gestellt (1, 19). Dazu werden das Erscheinungsbild der Haut einschließlich der Kopfhaut und die Nägel des Patienten untersucht. Aufgrund der genetischen Prädisposition geht die Familienhistorie in die Diagnosestellung und -sicherung ein. Hierzu wird der Patient insbesondere zu erblichen Vorbelastungen (Familiengeschichte mit Psoriasis) befragt. Zudem werden Fragen zu den äußeren Lebensumständen (z. B. Stressbelastung), weiteren Erkrankungen und der Einnahme von Medikamenten gestellt (22).

Ein weiteres Diagnosekriterium für die Plaque-Psoriasis ist das Auspitz-Phänomen (23). Dabei wird mit einem Holzspatel über die psoriatische Hautläsion gekratzt, wodurch sich die obersten Hornschuppen lösen. Morphologisch erinnern diese Schuppen an abgekratztes Kerzenwachs (Kerzenwachsphänomen). Zurück bleibt eine dünne, glänzende Oberfläche (Phänomen des letzten Häutchens), auf der nach erneutem Kratzen punktförmigen Blutaustritte entstehen können (23).

Kann eine Diagnose auf Basis der genannten Punkte nicht eindeutig gestellt werden, sollte eine histologische Untersuchung (Biopsie) des betroffenen Hautareals durchgeführt werden (24).

Da der Plaque-Psoriasis ähnliche Hautsymptome auch bei kutanen Infektionskrankheiten auftreten können, sollte differenzialdiagnostisch eine Infektion der Haut (z. B. Tinea, Pityriasis rosea oder sekundäre Syphilis) im Vorfeld durch geeignete Tests ausgeschlossen werden (1, 14, 25). Zudem sind ein Ekzem und das kutane T-Zell-Lymphom (z. B. Mycosis

fungoides) auszuschließen (25). Bei Hautveränderungen in Bereichen, wo sich gegenüberliegende Hautflächen berühren (intertriginöse Räume), wie z. B. die Achselhöhle oder die Gesäßfalte, ist abzuklären, ob es sich um einen Intertrigo handeln könnte (1). Eine Psoriasis-Arthritis kann durch den Ausschluss von artikulären Manifestationen (z. B. Schwellung, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit der Gelenke) ausgeschlossen werden (26).

In Deutschland wird den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Einteilung der Krankheitsstadien gefolgt. Darin finden folgende Instrumente Verwendung (1):

- BSA:

Mittels BSA wird der Prozentsatz der erkrankten Körperoberfläche ermittelt. Zur Vereinfachung der Berechnung wird die Handinnenfläche des Patienten als Flächenmaß verwendet, welche näherungsweise ein Prozent der Körperfläche ausmacht (1, 2).

- PASI:

Mittels PASI wird die Ausprägung der Symptome Erythem (Rötung), Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberflächen für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine ermittelt. Eine zuverlässige Einschätzung des Schweregrades einer Plaque-Psoriasis ist mit diesem Index nur für mittelschwere bis schwere Erkrankungen möglich (1). Der PASI-Score kann Werte von 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) bis maximal 72 erreichen. Eine Verringerung des PASI-Scores entspricht somit einer Verbesserung der Erkrankung. Die PASI-Responderraten verdeutlichen die prozentuale Verbesserung (50 %, 75 %, 90 % oder 100 %) der Psoriasis-Symptome.

- DLQI:

Der DLQI ist ein Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Er enthält Fragen zu den sechs Domänen Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt.

Bis 2010 wurden die Plaque-Psoriasis-Schweregrade ausschließlich mittels BSA und PASI definiert. Da die Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen hat, wurden die Kriterien zur Einteilung der Schweregrade im Rahmen eines europäischen Konsensus ab 2011 um den DLQI erweitert und wie folgt definiert (1):

- Leichte Plaque-Psoriasis: $BSA \leq 10$ und $PASI \leq 10$ und $DLQI \leq 10$
- Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis: ($BSA > 10$ oder $PASI > 10$) und $DLQI > 10$

Der PASI gilt in vielen Studien (Register-, klinische und nicht-interventionelle Studien) als Goldstandard zur Ermittlung des Schweregrades. Dies wird auch durch den G-BA Beschluss zur Balneophototherapie verdeutlicht, da der Hauptfokus zur Definition der Krankheitsschwere auf den PASI gelegt wurde (27). Zudem wird in klinischen Studien häufig eine globale Einschätzung des Arztes zur Schwere der Erkrankung erhoben, wozu ein standardisierter Fragenbogen (Physician's Global Assessment) verwendet wird.

Alle Instrumente werden zudem in dermatologischen Arztpraxen zur Ermittlung des Schweregrades verwendet (1, 28, 29).

Krankheitslast

Die Plaque-Psoriasis ist eine chronische Erkrankung und geht sehr oft mit einer hohen Beeinträchtigung der Lebensqualität einher, die insbesondere aufgrund der körperlichen Symptome (z. B. Juckreiz und Spannungsgefühl der Haut), Stigmatisierung und des chronischen Krankheitsverlaufes entsteht (2).

Über den Einfluss der Plaque-Psoriasis auf die Mortalität ist nur sehr wenig bekannt. Eine erhöhte Mortalität mit einer um ca. drei bis vier Jahre verkürzten Lebenserwartung wird insbesondere für jüngere Patienten mit schwerer Psoriasis und aufgrund der kardiovaskulären Komorbidität angenommen. Ein erhöhtes Risiko bei einer leichten Plaque-Psoriasis wurde hingegen nicht beobachtet (30).

Die bei der Plaque-Psoriasis einfließenden Morbiditätsaspekte sind körperliche Beschwerden, die aus den Symptomen Rötung, Verhärtung, Schuppung und Juckreiz hervorgehen. Die daraus resultierende erhöhte Empfindlichkeit, Spannung oder Schmerzen der Haut sind weitere die Morbidität bestimmende Faktoren. Die Krankheitslast korreliert dabei mit dem Schweregrad und dem chronischen Charakter der Erkrankung (31). Die Symptome können zudem zu körperlichen Einschränkungen führen (32). So können beispielsweise Plaque-Psoriasis-bedingte schmerzhaft entzündete Nägel Einschränkungen im täglichen Leben verursachen und sich negativ auf die Lebensqualität auswirken (33, 34).

Weiterhin treten vermehrt psychosoziale Probleme bei Plaque-Psoriasis-Patienten auf. Am häufigsten werden Scham, Wut, Ängste und Schwierigkeiten bei täglichen Aktivitäten und der Teilhabe am sozialen Leben geäußert. Dabei werden Scham und Ängste bei Frauen besonders häufig beobachtet, was auf die Sichtbarkeit der Symptome und die damit einhergehende negative Beeinflussung des äußeren Erscheinungsbildes und des Selbstwertgefühls zurückzuführen ist. Viele Patienten berichten zudem, dass Hobbys oder einer beruflichen Tätigkeit häufig nicht nachgegangen werden kann. Ferner werden vermehrt krankheitsbedingte Fehltag oder eine Beeinträchtigung der Produktivität bei erwerbstätigen Patienten angegeben (35, 36).

Die Beeinträchtigungen der Lebensqualität sind in einem hohen Maß mit dem Schweregrad und der Lokalisation der Plaque-Psoriasis assoziiert. Schwere Formen der Erkrankung können zu Depressionen oder Angstzuständen führen, welche oft mit Alkoholmissbrauch assoziiert sind (35, 37). In einer Patientenbefragung wurde zudem eine Beeinträchtigung der Lebensqualität festgestellt, die vergleichbar mit der einer Krebs- oder kardiovaskulären Erkrankung ist (1, 38). Darüber hinaus beeinflusst eine Psoriasis-Erkrankung nachhaltig den Lebensverlauf eines Patienten und führt zu irreversiblen Belastungen sowie limitierten Möglichkeiten der Lebensgestaltung. Die chronische Beeinträchtigung wird als „kumulative Lebensverlauf-Einschränkung der Psoriasis“ (cumulative life course impairment of psoriasis, CLCI) bezeichnet. Um ein langes Leiden, das Fortschreiten der Erkrankung und die Eskalation der CLCI zu vermeiden, ist der frühe Einsatz von evidenzbasierten Therapien erforderlich (39).

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie in Frage kommen. Das vorliegende Dossier bezieht sich somit ausschließlich auf Patienten der vom G-BA definierten Subpopulation A. Dies umfasst alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, abzüglich der Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Subpopulation B).

Die Größe der Zielpopulation wird im Abschnitt 3.2.4 bestimmt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapeutischer Bedarf/Therapieziele

Plaque-Psoriasis ist eine chronische, nicht heilbare Erkrankung. Wie in Untersuchungen zur Behandlungsqualität in Deutschland festgestellt wurde, weisen selbst Patienten, die regelmäßig von Dermatologen behandelt werden, eine relativ hohe Krankheitsschwere sowie eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität auf. Dies deutet darauf hin, dass die Behandlung der Patienten derzeit nicht effizient genug ist und daher eine Unterversorgung in Deutschland besteht (1). Die Plaque-Psoriasis wurde von der Weltgesundheitsorganisation als schwerwiegende Erkrankung eingestuft, deren Therapie in den länderspezifischen Gesundheitsinstitutionen verbessert werden sollte (3, 4, 40).

Das primäre Therapieziel in deutschen und englischsprachigen Leitlinien stellt das Erreichen einer Verbesserung des PASI um 75 % (PASI 75 Response) dar (1, 41). Die vollständige Erscheinungsfreiheit, d. h. die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis, stellt zwar das grundsätzliche Therapieziel bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis dar, gilt jedoch nicht für alle Patienten als realistisch erreichbar (1). Die PASI 90 Response, die eine PASI-Verbesserung von 90 bis 100 % einschließt, stellt eine über die PASI 75 Response hinausgehende Besserung dar und entspricht einer weitgehend symptomfreien Haut. Es konnte gezeigt werden, dass eine PASI 90 Response einen wesentlich stärkeren Einfluss auf die Verbesserung der Lebensqualität als eine PASI 50 oder 75 Response hat (42). Da mit der Markteinführung neuer Biologika erstmalig innovative Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, wird eine PASI 90 Response als optimales Therapieziel in der Biologika-Langzeittherapie diskutiert (43).

Um den therapeutischen Bedarf von Plaque-Psoriasis-Patienten zu erfüllen bzw. zu dessen Deckung beizutragen, sind die folgenden Therapieziele zu berücksichtigen.

- Eine hohe Wirksamkeit der Therapie, um die Krankheitsschwere zu minimieren
- Eine schnell eintretende und langfristige Wirksamkeit der Therapie, um den Entzündungsprozess rasch zu unterdrücken und eine lange Symptommfreiheit zu erzielen (Nachhaltigkeit)
- Eine Verbesserung der Lebensqualität
- Eine gute Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie

Langfristig soll eine verminderte Krankheitsaktivität auch zu einer Reduktion der Mortalität durch Komorbidität führen.

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten/Therapie der Erkrankung

Neben dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ausmaß an Beeinträchtigung der Lebensqualität sollen laut S3-Leitlinie folgende Parameter bei der Wahl der geeigneten Therapie berücksichtigt werden (1):

- Lokalisation der Erkrankung (sichtbarer Bereich, Genitalbereich)
- Besondere Symptome (Juckreiz)
- Response bzw. Ansprechen auf Therapien
- Krankheitslast
- Notwendigkeit stationärer und rehabilitativer Maßnahmen in der Vergangenheit
- Notwendigkeit einer kontinuierlichen medizinischen Versorgung und Therapie

Die zur Wahl stehenden Therapiemöglichkeiten und verwendeten Arzneimittel werden in Tabelle 3-1 aufgelistet.

Tabelle 3-1: Empfohlene Arzneimittel der S3-Leitlinie und neu zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der Plaque-Psoriasis

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der Plaque-Psoriasis
Topische Therapie		
Calcineurin-Inhibitoren ^a (z. B. Pimecrolimus (Elidel [®]))	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung: 1-2 x/d • Individuelle Therapieanpassung in der Langzeittherapie 	Hohe Wirksamkeit in den kortikoidsensiblen Arealen Gesicht, Körperfalten und Genito-Anal-Bereich (1, 44)
Dithranol (Psoradexan [®])	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn mit 0,5 %iger Zubereitung für die Langzeittherapie oder 1 %iger für die Kurzkontakt-Therapie, dann nach Verträglichkeit steigern 	Bei subakuter und chronischer Plaque-Psoriasis (45)
Glukokortikoide (z. B. Mometasonfuroat (Monovo [®]))	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung: 1x/d • Die Anwendung sollte nicht längerfristig (länger als 3 Wochen) erfolgen 	Zur symptomatischen Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen, die auf eine äußerliche Behandlung mit Glukokortikoiden ansprechen, wie z. B. atopische Dermatitis und Psoriasis (davon ausgenommen ist eine ausgedehnte Plaque-Psoriasis) (46)
Laser ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Excimer-Laser, monochromat. UV-B-Licht (308 nm) 	Siehe Phototherapie (1)
Tazaroten (Tazorac ^{®c})	<ul style="list-style-type: none"> • Beginnend 1 x/d abends Tazaroten-Gel 0,1 % für ca. 1-2 W • Langzeittherapie: Tazaroten-Gel 0,1 % 1 x/d 	Für die topische Anwendung (47)

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der Plaque-Psoriasis
Steinkohlenteer (Lorinden® Teersalbe) ^d	<ul style="list-style-type: none"> • 5-20 % Salbenzubereitungen oder Gele zur lokalen Therapie, einige Stunden 1 x/d • Keine Langzeitanwendung 	Nur unter sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegenüber dem kanzerogenen Risiko und unter Berücksichtigung risikoärmerer und therapeutischer Alternativen (48)
Vitamin D ₃ (z. B. Calcipotriol (Daivonex®))	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2 x/d auf betroffene Hautstellen, maximal 30 % der Körperoberfläche • Langzeittherapie: 1-2 x/d, bis zu 100 g/W bis zu einem Jahr 	Für die kleinflächige äußerliche Anwendung (49)
Systemische Therapie		
Ciclosporin (z. B. Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	<ul style="list-style-type: none"> • Initialdosis: 2,5 mg/kg KG/d in 2 Einzeldosen aufgeteilt • Nach einem Monat: schrittweise Dosiserhöhung um ca. 1 mg/kg KG/d alle 4 W auf max. 5 mg/kg KG/d • Dosisreduktion nach erfolgreichem Ansprechen z. B. um 50 mg alle 4 W auf minimal wirksame Dosis • Erhaltungstherapie: 2,5-3,5 mg/kg KG/d • Kontinuierlich, max. Therapiedauer 2 Jahre • Orale Einnahme 	Behandlung bei schwersten therapieresistenten Formen der Psoriasis, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (1, 50)
Fumarsäureester (z. B. Fumarsäurealkylester (Fumaderm®))	<ul style="list-style-type: none"> • Je nach individueller Verträglichkeit erfolgt eine wöchentliche Steigerung um je eine magensaftresistente Tablette <p>Beginn mit Fumaderm® initial:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W: 1x täglich eine Tbl. abends 2. W: 2x täglich eine Tbl., jeweils eine morgens und abends 3. W: 3x täglich eine Tbl., jeweils eine morgens, mittags und abends <p>ab der 4. W Therapie mit Fumaderm®:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. W: 1x täglich eine Tbl. abends 5. W: 2x täglich eine Tbl., jeweils eine morgens und abends 6. W: 3x täglich eine Tbl., jeweils eine morgens, mittags und abends 	Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist (51)

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der Plaque-Psoriasis
	<p>7. W: 4x täglich eine Tbl., jeweils eine morgens und mittags und zwei abends</p> <p>8. W: 5x täglich eine Tbl., davon jeweils zwei morgens und abends und eine mittags</p> <p>9. W: 3x täglich zwei Tbl., jeweils zwei morgens, mittags und abends (maximale Dosis)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Abklingen der Hautreaktionen sollte versucht werden, die tägliche Einnahme auf die individuell erforderliche Erhaltungsdosis mit Fumaderm langsam zu reduzieren • Langzeittherapie: Individuelle Dosisanpassung • Orale Einnahme 	
Methotrexat (z. B. MTX HEXAL®)	<ul style="list-style-type: none"> • Induktionstherapie: einmalig 7,5 mg/W, danach schrittweise Erhöhung um 5 - 7,5 mg/W • Langzeittherapie: 5-22,5 mg/W in Abhängigkeit von der Wirkung • Orale oder subkutane Einnahme 	Bei schwerer Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (52)
Phototherapie (z. B. Balneophototherapie)	<ul style="list-style-type: none"> • 3 bis 5 Anwendungen pro W, jedoch max. 35 Einzelanwendungen pro Behandlungszyklus. Beginn eines neuen Zyklus frühestens 6 Monate nach dem letzten Zyklus. • Individuelle Dosierung nach Hauttyp, alternativ: • UV-B: 70 % der minimalen Erythem-Dosis • Orale PUVA: 75 % der minimalen phototoxischen Dosis • Bade-/Creme-PUVA: 20-30 % der minimalen phototoxischen Dosis • Steigerung gemäß Erythem-bildung 	Zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris vor allem bei großflächiger Erkrankung empfohlen (1) Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf eine topische Therapie Begleitend zu einer topischen Therapie (6)
Retinoide (z. B. Acitretin (Acicutan®))	<ul style="list-style-type: none"> • 0,3-0,5 mg/kg KG/d für ca. 4 W, dann ggf. 0,5-0,8 mg/kg KG • Langzeittherapie: Individuelle Dosierung abhängig von Ergebnis und Verträglichkeit 	Bei großflächigen und schweren refraktären Formen (53)

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der Plaque-Psoriasis
	<ul style="list-style-type: none"> • Orale Einnahme 	
Biologika		
TNF- α -Inhibitoren		
Etanercept (Enbrel [®])	<ul style="list-style-type: none"> • Induktionstherapie in den ersten 12 W: 2 x 50 mg/W (Hochdosis) oder 2 x 25, 1 x 50 Langzeittherapie: 2 x 25 mg/W, 1 x 50 mg/W • Subkutan 	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (54)
Adalimumab (Humira [®])	<ul style="list-style-type: none"> • Induktionstherapie: einmalig 80 mg Langzeittherapie: 40 mg alle 2 W • Subkutan 	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind (55) ^e
Infliximab (Remicade [®])	<ul style="list-style-type: none"> • Induktions- und Erhaltungstherapie: 5 mg/kg KG (Initial: Infusionen an d 0, W 2 und W 6; Erhaltungstherapie: alle 8 W) • Intravenös 	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (56)
IL-12/23-Inhibitor (Ustekinumab (Stelara [®]))	<ul style="list-style-type: none"> • Induktionstherapie: 45 mg (bei > 100 kg KG: 90 mg) in W 0 und 4 • Erhaltungstherapie: 45 mg (bei > 100 kg KG: 90 mg) alle 12 W • Subkutan 	Wenn auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, MTX oder PUVA, nicht angesprochen wurde oder wenn eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt (57)
Neu zugelassene Arzneimittel/Anwendungsgebiete, die in der S3-Leitlinie noch nicht berücksichtigt wurden		
IL-17A-Inhibitor (Secukinumab (Cosentyx [®]))	<ul style="list-style-type: none"> • Induktionstherapie: 2 x 150 mg in W 0, 1, 2 und 3 • danach Erhaltungstherapie: ab W 4 monatlich 2 x 150 mg • Subkutan 	Angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (58)
IL-17A-Inhibitor (Ixekizumab (Taltz [®])) ^f	<ul style="list-style-type: none"> • Induktionstherapie: 2 x 80 mg in W 0 und 1 x 80 mg in W 2, 4, 6, 8, 10 und 12 • Danach Erhaltungstherapie: 1 x 80 mg alle 4 W 	Angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (59)
PDE4-Inhibitor (Apremilast (Otezla [®]))	<ul style="list-style-type: none"> • initiale Titration: 1. Tag: 1 x 10 mg (morgens) 2. Tag: 2 x 10 mg (morgens und abends) • 3. Tag: morgens 1 x 10 mg, 	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der Plaque-Psoriasis
	abends 20 mg • 4. Tag: 2 x 20 mg (morgens und abends) • 5. Tag: morgens 1 x 20 mg, abends 1 x 30 mg • 6. Tag: 2 x 30 mg (morgens und abends) • danach: 30 mg 2x/d (morgens und abends) • Orale Einnahme	in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben (60)
<p>a: Calcineurin-Inhibitoren werden zwar von der S3-Leitlinie als Therapieoption bei der Plaque-Psoriasis empfohlen, sie sind aber nicht zur Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassen.</p> <p>b: Die Lasertherapie ist nicht zur Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassen.</p> <p>c: Tazaroten wird zwar noch in der S3-Leitlinie empfohlen (1), ist in Deutschland aber nicht mehr erhältlich.</p> <p>d: Steinkohleteer hat in der deutschen S3-Leitlinie eine Negativbewertung erhalten (1)</p> <p>e: Das Anwendungsgebiet zur Erstlinientherapie von Adalimumab war bis zur Fertigstellung der S3-Leitlinie noch nicht zugelassen. Das vorherige Anwendungsgebiet lautete: Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt (55)</p> <p>f: Derzeit noch nicht in Deutschland verfügbar</p> <p>Quelle: (1, 6)</p>		

Gemäß der Leitlinie wird eine topische Therapie empfohlen, wenn nur wenige Areale mit einer geringen Hautfläche betroffen sind (milde Psoriasis: BSA \leq 10 und PASI \leq 10) (6).

Ist die Haut dagegen großflächig erkrankt oder bei fehlendem Ansprechen auf eine topische Therapie, wird ergänzend eine systemische Therapie empfohlen. Diese Therapieform wird meistens bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis angewandt (6).

Neben einer konventionell systemischen Therapie mit Fumarsäureestern, Methotrexat, Ciclosporin, Retinoiden oder Phototherapien (wie z. B. PUVA) kann bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis eine systemische Therapie mit Biologika durchgeführt werden (1, 6). Die in der Behandlung der mittelschweren und schweren Plaque-Psoriasis zur Anwendung kommenden Biologika richten sich spezifisch gegen Zytokine, welche immunpathologisch für die Entstehung und Erhaltung der Plaque-Psoriasis bedeutsam sind. Sie lassen sich in drei Gruppen unterteilen: IL-17A-Inhibitoren wie Secukinumab, TNF- α -Inhibitoren und IL-12/23-Inhibitoren (61).

Die Wirkstoffe Ciclosporin und Methotrexat sind nicht für die Erstlinientherapie zugelassen, sondern nur für schwere Formen der Psoriasis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, d. h. wenn entweder eine Kontraindikation vorliegt, das Ansprechen nicht ausreichend war oder wenn die Therapie nicht vertragen wurde.

Des Weiteren ist der Phosphodiesterase-4-Inhibitor (PDE-4-Inhibitor) Apremilast (Otezla[®]) seit Januar 2015 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-List (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, zugelassen (60). Apremilast hemmt das Enzym PDE-4, wodurch indirekt die Produktion von Entzündungsmediatoren moduliert wird, die bei der Entstehung der Plaque-Psoriasis eine wichtige Rolle spielen (60).

In jedem Fall wird zur Stabilisierung des Hautzustandes begleitend eine Basistherapie mit Emollientia (rückfettenden und pflegenden, wirkstofffreien Cremes, Salben und Lotionen) empfohlen. Zudem kann eine topische Zubereitung von Harnstoff (3 % bis 10 %) und Salicylsäure (3 % bis 10 %) als Basistherapie verabreicht werden (1, 6). Als begleitende Therapie können auch eine Klimatherapie oder eine psychosoziale Therapie verordnet werden. Bei der Klimatherapie werden längere Aufenthalte in sonnenreichen Regionen oder an mineralhaltigen natürlichen Gewässern (z. B. Totes Meer) empfohlen (6).

Bedarfsdeckung durch Secukinumab

Bei der Behandlung einer chronischen mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis sollte eine möglichst weitgehende, lange Symptom- und Erscheinungsfreiheit, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine gute Verträglichkeit der Behandlung erzielt werden. Aufgrund der langen Leidensgeschichte der Patienten ist auch eine schnelle Wirkung für die Lebensqualität der Patienten von großer Bedeutung (2, 62). Wie im Folgenden erläutert, werden diese Therapieziele durch Secukinumab, aufgrund der positiven Effekte hinsichtlich Wirksamkeit, Lebensqualität und Verträglichkeit, erreicht.

Biologika im Vergleich zu konventionell systemischen Therapien

Wirksamkeit

Im Vergleich zu den konventionellen systemischen Therapien wie z. B. Methotrexat, Ciclosporin oder Fumarsäureester zeigen Biologika eine höhere Wirksamkeit (61, 63). Sie zeigen auch noch nach Versagen der genannten Therapien eine Verbesserung der Symptomatik (64, 65). Insbesondere bei dem Biologikum Secukinumab ist hervorzuheben, dass es in klinischen Zulassungsstudien eine sehr schnelle und hohe Wirksamkeit gezeigt hat (Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75 Response nach acht Wochen, PASI 90 Response zu Woche 12: 54,2 %) (66).

Sicherheit

Da Biologika wie Secukinumab spezifisch in den Entzündungsprozess der Plaque-Psoriasis eingreifen, erfolgt eine gezielte Wirkung im Körper. Im Vergleich dazu haben konventionelle systemische Therapien eine breite immunmodulierende/-supprimierende Wirkung (1). Zudem zeigen konventionelle systemische Therapien, wie Ciclosporin und Methotrexat, in der Langzeitbetrachtung oft ein hohes Maß an Toxizität, was Therapiewechsel erforderlich macht (64). Die TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Infliximab zeigen dagegen, bedingt durch den vergleichbaren Wirkmechanismus, Folge-Effekte wie Immunogenitätsrisiken (55, 56). Im Vergleich zu den überwiegend oral verabreichten konventionellen systemischen Therapien kann es bei der Behandlung mit Biologika zu unerwünschten Reaktionen an der Injektionsstelle kommen (54-57). Biologika verfügen in der Langzeitbetrachtung jedoch im Vergleich zu konventionellen systemischen Therapien über eine überlegene Sicherheit und Verträglichkeit (61).

Lebensqualität

Durch die schnelle und hohe Wirksamkeit der Biologika verbessern sich nicht nur die Krankheitsaktivität, sondern auch die Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutlich (67). So zeigt sich beispielsweise in Studien mit Secukinumab ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einem DLQI-Wert von 0 oder 1 im Vergleich zu Ustekinumab, Etanercept und Placebo, was folglich keine Einschränkung in der Lebensqualität bedeutet (68). Es ist daher anzunehmen, dass sich eine Therapie mit Secukinumab positiv auf die Teilhabe am sozialen Leben oder gesundheitsökonomische Faktoren wie z. B. die Reduktion von krankheitsbedingten Fehltagen oder krankheitsspezifischen Kosten für Patienten mit wiederholtem Therapieversagen auswirken wird (69).

Secukinumab im Vergleich zu anderen Erstlinientherapien

Aufgrund der zuvor beschriebenen Vorteile hat Secukinumab als erstes Biologikum am 15. Januar 2015 von der Europäischen Kommission die Zulassung zur systemischen Erstlinientherapie von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis erhalten.

Neben Secukinumab ist mit Ixekizumab seit April 2016 ein weiterer IL-17A-Inhibitor zur Erstlinientherapie von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen, der jedoch derzeit noch nicht in Deutschland verfügbar ist. Daher stellt Secukinumab bisher den einzigen humanen IL17A-Antikörper in der Therapie der Psoriasis dar, der derzeit auf dem deutschen Markt zur Behandlung der Psoriasis zur Verfügung steht.

Zudem sind mit Adalimumab, einem TNF- α -Inhibitor, und Fumarsäureestern zwei weitere systemische Erstlinientherapien für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassen. Im Vergleich zu konventionell systemischen Therapien, wie Fumarsäureestern, wirkt Secukinumab durch gezielte Intervention am Immunsystem. Zudem wirkt es im Vergleich zu anderen Biologika, wie den TNF- α -Inhibitoren, erst auf späte Prozesse der immunitzündlichen Signalkaskaden ein. Somit kann spezifisch und

zielgerichtet in das Entzündungsgeschehen eingegriffen werden (70-72). Durch die hochselektive Hemmung beeinträchtigt Secukinumab dabei keine weiteren immunologisch wichtigen Funktionen der Th17-Zellen oder anderer Mitglieder der IL-17-Familie.

Secukinumab im Vergleich zu anderen Biologika

Secukinumab weist einen neuartigen Wirkmechanismus auf, der es erlaubt, das der Psoriasis zugrundeliegende Entzündungsgeschehen gezielt zu unterbrechen. Dadurch ergeben sich folgende Vorteile:

- Secukinumab zeigt eine starke und stabile Wirksamkeit. In der aktiv-kontrollierten CLEAR-Studie zeigten 79 % aller Patienten eine PASI 90 Response zu Woche 16, was einer fast vollständigen Symptombefreiheit entspricht (68). Im Vergleich dazu erreichten nur 57,6 % der Patienten unter Ustekinumab eine PASI 90 Response (68). Auch der Anteil an Patienten mit einer PASI 100 Response, also einer vollständigen Symptombefreiheit, zu Woche 16 war unter Secukinumab (44,3 %) signifikant höher als unter Ustekinumab (28,4 %) (68). Diese Ergebnisse bestätigen die bereits zuvor in der FIXTURE- und der ERASURE-Studie gezeigte hohe Wirksamkeit von Secukinumab im Vergleich zu Etanercept und Placebo (66).
- Die Behandlung mit Secukinumab führt zu einer verbesserten Lebensqualität. So zeigte sich in der CLEAR-Studie ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einem DLQI-Wert von 0 oder 1, was folglich keine Einschränkung in der Lebensqualität aufgrund von Hautproblemen bedeutet (68). Eine Verbesserung der Lebensqualität unter Secukinumab im Vergleich zu Etanercept und Placebo wurde auch in der FIXTURE- und der ERASURE-Studie gezeigt (66).
- Secukinumab verfügt zudem über ein gutes Sicherheitsprofil, das hinsichtlich des Auftretens aller unerwünschten Ereignisse vergleichbar mit dem anderer Biologika ist. Dies wurde auch in der CLEAR-Studie im direkten Vergleich von Secukinumab und Ustekinumab bestätigt, indem keine neuen unerwarteten Sicherheitsrisiken auftraten (68).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.6). Anhand der Literaturrecherche konnten im Vergleich zum vorherigen Dossier im Anwendungsgebiet der Plaque-Psoriasis (18) einige neue Literaturstellen identifiziert werden, die jedoch ähnliche Angaben zur Prävalenz bzw. Inzidenz liefern wie die im vorherigen Dossier zugrunde gelegten Quellen. Daher wird zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz auf die ausführlichen Erläuterungen im vorherigen Dossier verwiesen (18). Zudem findet sich die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im G-BA Beschluss zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie zu Secukinumab wieder (73).

In der nachfolgenden Tabelle ist die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis, wie im vorherigen Dossier abgeleitet, zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis

Population	Zeitbezug	Anzahl/Anteil	Quelle
Prävalenz			
Prävalenz von Psoriasis bei GKV-Versicherten	2007-2010	1.594.283/2,28 %	GKV-Routinedatenanalyse (19)
Prävalenz von Psoriasis in der dt. Gesamtbevölkerung	2007-2010	1.867.309/2,28 %	Statistisches Jahrbuch des Statistischen Bundesamts (74)
Prävalenz von Plaque-Psoriasis	2007-2010	1.587.213/1,94 % Spanne: 1.493.848 bis 1.680.578 (1,83 % bis 2,06 %)	Pariser 2007 (75) Nestle 2009 (13) Nast 2011 (1)
Prävalenz von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	2007-2010	376.169/0,46 % Spanne: 109.051 bis 672.231 (0,13 % bis 0,82 %).	Augustin 2008 (76) Augustin 2011(77) Augustin 2014 (2)
Inzidenz			
Inzidenz von Psoriasis in der dt. Gesamtbevölkerung	2010	179.865/0,22 % Spanne: (98.108 bis 261.622) 0,12 % bis 0,32 %	Parisi 2013 (78) Vena 2010 (79) GKV-Routinedatenanalyse (19)
Inzidenz von Plaque-Psoriasis	2010	152.886/0,19 % Spanne: 78.487 bis 235.460 (0,10 % bis 0,29 %)	Pariser 2007 (75) Nestle 2009 (13) Nast 2011 (1)
Inzidenz von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	2010	keine Angabe ^a	keine Quellen verfügbar
a: Zur Inzidenz von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis liegen keine Daten vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Inzidenz mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis maximal 19 % (Inzidenz der Plaque-Psoriasis) beträgt.			

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Tabelle 3-3: Fünf-Jahresprognosen für die Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Prävalenz von Plaque-Psoriasis	1.694.892	1.713.536	1.732.385	1.751.441	1.770.706	1.790.184	1.809.876
Inzidenz von Plaque-Psoriasis	163.258	165.053	166.869	168.705	170.560	172.436	174.333

Zur Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine Angaben aus der Literatur vor. Nach vorliegenden Marktforschungsangaben wird für Deutschland mit einer jährlichen Wachstumsrate von 1,1 % zwischen 2010 und 2020 gerechnet (80). Die in Tabelle 3-3 berechneten Werte für die Jahre 2016 bis 2022 werden ausgehend von der Anzahl prävalenter bzw. inzidenter Plaque-Psoriasis-Patienten im Jahr 2010 unter Annahme einer stabilen Wachstumsrate von 1,1 % berechnet (siehe Tabelle 3-2). Gründe dafür können eine verbesserte Diagnostik der Erkrankung sein oder der demografische Wandel in der Gesellschaft, da vor allem ältere Patienten an einer Psoriasis erkrankung leiden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Secukinumab zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind ¹	85.059 (23.191 bis 160.852)	72.622 (19.800 bis 137.333 ²)
<p>¹ Dies umfasst alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, abzüglich der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Subpopulation B).</p> <p>² Entspricht weitgehend den Angaben zur Anzahl der Patienten im G-BA Beschluss zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie zu Secukinumab: 19.800 bis 137.300 (73).</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die ausführlichen Berechnungen zur Zielpopulation wird ebenfalls auf das vorherige Dossier verwiesen (18). Anhand der Literaturrecherche konnten auch hier keine neuen Literaturstellen identifiziert werden.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird in der nachfolgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt. Die Größe der Zielpopulation findet sich auch im G-BA-Beschluss zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie zu Secukinumab (73).

Tabelle 3-5: Bestimmung der Zielpopulation

Population	Zeitbezug	Anzahl	Quelle
Prävalenz der Plaque-Psoriasis (GKV-Versicherte)	2010	1.355.141 Spanne: 1.275.426 bis 1.434.855	Pariser 2007 (75) Nestle 2009 (13) Nast 2011 (1)
Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen (GKV-Versicherte)	2010	1.351.075 Spanne: 1.271.600 bis 1.430.550	GKV-Routinedatenanalyse (19)
Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen (GKV-Versicherte)	2010	320.205 Spanne: 92.827 bis 572.220	Augustin 2008 (76) Augustin 2011 (77) Augustin 2014 (2)
Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind (GKV-Versicherte)	2010	96.061 Spanne: 27.848 bis 171.666	Nast 2008 (81)
Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Patienten die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind, jedoch noch keine konventionelle systemische Therapie erhalten haben (GKV-Versicherte)	2010	72.622 Spanne: 19.800 bis 137.333	Feldman 2005 (82) PsoBest 2015 (83)
Hochrechnung auf die dt. Gesamtbevölkerung	2010	85.059 Spanne: 23.191 bis 160.852	Statistisches Jahrbuch des Statistischen Bundesamts (74)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV (untere bis obere Spanne)
Secukinumab	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind ¹	erheblicher Zusatznutzen	72.622 (19.800 bis 137.333 ²)

¹ Dies umfasst alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, abzüglich der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Subpopulation B).

² Entspricht weitgehend den Angaben zur Anzahl der Patienten im G-BA Beschluss zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie zu Secukinumab: 19.800 bis 137.300 (73).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers. Daher besteht für die gesamte Zielpopulation ein erheblicher Zusatznutzen (siehe Modul 4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Herleitung der Epidemiologie und Zielpopulation erfolgte auf Grundlage des vorherigen Dossiers in der Indikation Plaque-Psoriasis ((Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167; (18)). Dem in diesem Dossier dargelegten Vorgehen folgte der G-BA und bestätigte die Größe der Zielpopulation (Subpopulation A) in der Beschlussfassung zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie zu Secukinumab (73).

Zur Beschreibung der Erkrankung wurden in einer orientierenden Literaturrecherche bei PubMed relevante Publikationen und Übersichtsarbeiten identifiziert. Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte auf Basis der gemäß Zulassung in der Fachinformation für Cosentyx[®] (58) definierten Zielpopulation.

Zur Beschreibung der Epidemiologie (Prävalenz und Inzidenz) sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde am 13.12.2016 ergänzend eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Die Suchstrategie inklusive Flussdiagramm (Abbildung 1) ist nachfolgend dargestellt. Insgesamt wurden 29 Treffer identifiziert. Nach Bereinigung der Duplikate verblieben 21 Treffer für die Erstselektion. Die Selektion erfolgte anhand von vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (Vollpublikationen, die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der Psoriasis in Deutschland ab 2015 beinhalten; durch die zeitliche Einschränkung wurde sichergestellt, dass nur zusätzliche Quellen ab Einreichung des vorherigen Dossiers identifiziert wurden).

Nach einer Durchsicht von Titel und Abstract konnten in Übereinstimmung beider Reviewer 16 Treffer ausgeschlossen werden. Von den verbleibenden fünf Treffern wurden nach Sichtung der Volltexte drei Literaturstellen ausgeschlossen. Zwei Publikationen wurden von beiden Reviewern für die Beantwortung der Fragestellung als relevant bewertet (84, 85). Nachdem sich die Angaben der eingeschlossenen Literaturstellen nicht wesentlich von den verwendeten Quellen im vorherigen Dossier zum Anwendungsgebiet der Plaque-Psoriasis (18) unterscheiden (Prävalenz der Psoriasis in Deutschland: 2,5 % (84) bzw. 2,78 % (85)), wurden die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation aus dem vorherigen Dossier übernommen. Daher wird, wie eingangs in diesem Abschnitt beschrieben, auf die ausführlichen Erläuterungen zu den Berechnungen im vorherigen Dossier verwiesen (18).

Suchstrategien – bibliografische LiteraturrechercheThema: Psoriasis-Epidemiologie in Deutschland ab 2015Datenbanken: MEDLINE, EMBASE

Datenbank	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1996 to December 12, 2016	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.12.2016	
Zeitsegment	1996 to December 12, 2016	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	psoriasis.ti.	12489
2	limit 1 to yr="2015 - 2017"	2509
3	german\$.mp.	133394
4	(epidemiolog\$ or inciden\$ or praevalen\$ or prevalen\$).mp	1268341
5	2 and 3 and 4	6

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.12.2016	
Zeitsegment	1996 to 2016 December 12	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	psoriasis.ti.	19735
2	limit 1 to yr="2015 - 2017"	4139
3	german\$.mp.	287130
4	(epidemiolog\$ or inciden\$ or praevalen\$ or prevalen\$).mp	2165752
5	2 and 3 and 4	23

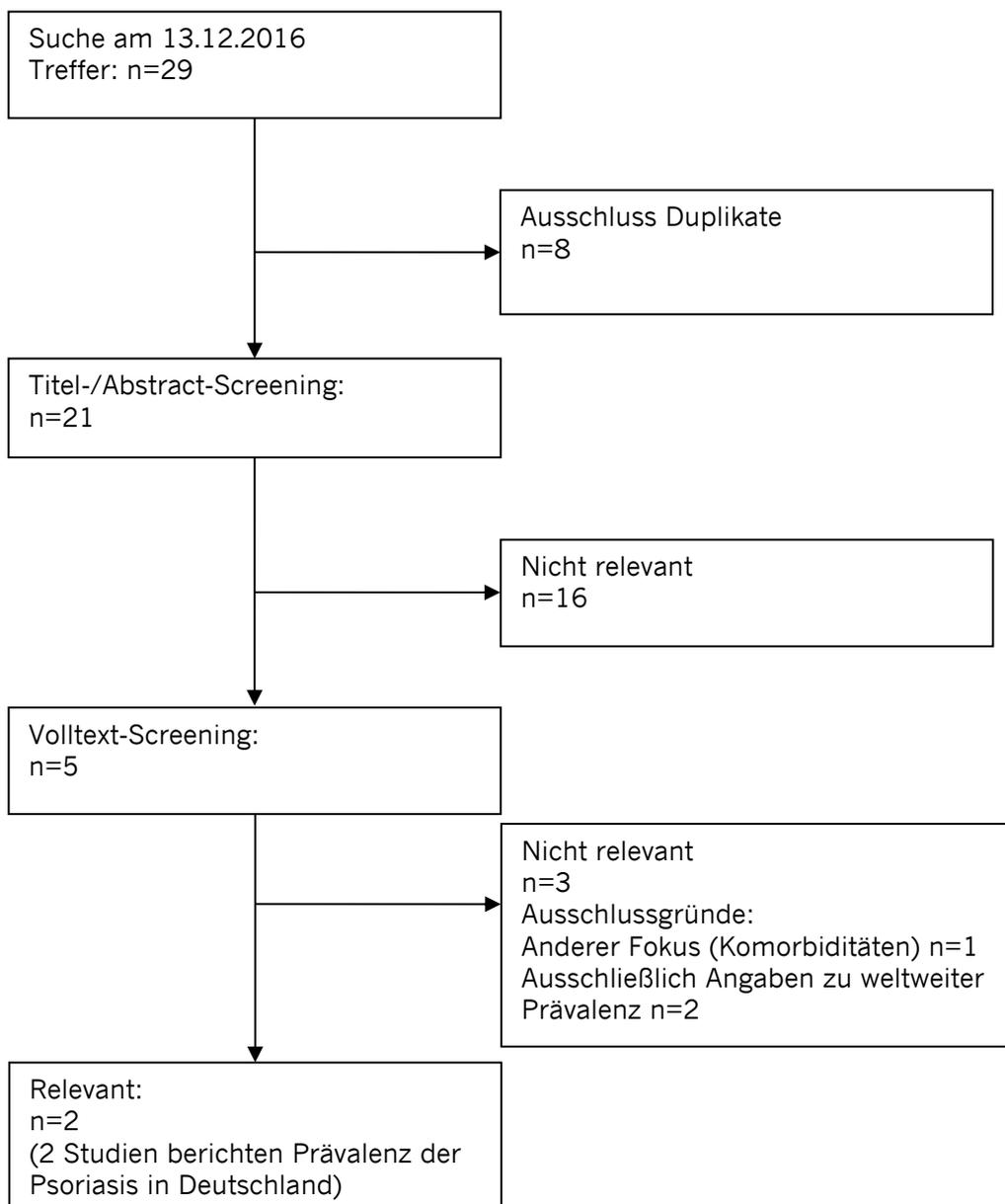


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Daten zu Prävalenz und Inzidenz der Psoriasis in Deutschland

Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Koch M, Baurecht H, Ried J, Rodriguez E, Schlesinger S, Volks N, Gieger C, Rückert I, Heinrich L, Willenborg C, Smith C, Peters A, Thorand B, Koenig W, Lamina C, Jansen H, Kronenberg F, Seissler J, Thiery J, Rathmann W, Schunkert H, Erdmann J, Barker J, Nair R, Tsoi L, Elder J, Mrowietz U, Weichenthal M, Mucha S, Schreiber S, Franke A, Schmitt J, Lieb W, Weidinger S. Psoriasis and Cardiometabolic Traits: Modest Association but Distinct Genetic Architectures. <i>Journal of Investigative Dermatology</i> (2015) 135, 1283–1293.	Anderer Fokus (Komorbiditäten)
2	Hjuler K, Böttcher M, Vestergaard C, Deleuran M, Raaby L, Botker H, Iversen L, Kragballe K. Increased Prevalence of Coronary Artery Disease in Severe Psoriasis and Severe Atopic Dermatitis. <i>The American Journal of Medicine</i> (2015) 128, 1325-1334.	Ausschließlich Angaben zu weltweiter Prävalenz
3	Jacobi A, Langenbruch A, Purwins S, Augustin M, Radtke M. Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. <i>Dermatology</i> 2015;231:231–238.	Ausschließlich Angaben zu weltweiter Prävalenz

Die Volltexte der hier gelisteten Quellen sowie die ris-Dateien zur Informationsbeschaffung sind analog zu den Vorgaben in Modul 4 in Modul 5 abgelegt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Nast AB, W.-H.; Mrowietz,U.; Ockenfels,H.-M.; Philipp,S.; Reich,K.; Rosenbach,T.; Sammain, A.; Schlaeger,M.; Sebastian,M.; Sterry,W.; Streit,V.; Augustin,M.; Erdmann,R.; Klaus,J.; Koza,J.; Müller,S.; Orzechowski,H.-D.; Rosumeck,S.; Schmid-Ott,G.; Weberschock,T.; Rzany,B. . Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. 2011.
2. Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J and Radtke M. Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014.2014.
3. World Health Organization. Psoriasis. SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY. 2014.
4. World Health Organization. Global report on Psoriasis. 2016.
5. Deutscher Psoriasis Bund e.V. Über Psoriasis 2015. [zuletzt abgerufen am 20.02.2017]. Abrufbar unter: <http://www.psoriasis-bund.de/ueber-psoriasis/>.
6. Deutscher Psoriasis Bund e.V. Patientenleitlinie zur Behandlung der Psoriasis der Haut. 2 ed: Deutscher Psoriasis Bund e.V.; 2011. S. 1-36.
7. Reich A and Szepietowski JC. Clinical Aspects of Itch: Psoriasis. In: Carstens E. and Akiyama T., Hrsg. Itch: Mechanisms and Treatment. Frontiers in Neuroscience. Boca Raton (FL). 2015.
8. Siegenthaler W. Siegenthalers Differentialdiagnose - innere Krankheiten - vom Symptom zur Diagnose: Thieme; 2005.
9. Au S-C, Yaniv S and Gottlieb AB. Psoriatic Eye Manifestations. 3 ed. Psoriasis Forum. 2011. S. 169-79.
10. Amherd-Hoekstra A, Naher H, Lorenz HM and Enk AH. Psoriatic arthritis: a review. Journal of the German Society of Dermatology: JDDG. 2010;8(5):332-9.
11. Gül U, Soylu S and Demiriz M. Noncicatricial alopecia due to plaque-type psoriasis of the scalp. Indian journal of dermatology, venereology and leprology. 2009;75(1):78-80.
12. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R, et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. The British journal of dermatology. 2003;148(2):233-5.

13. Nestle FO, Kaplan DH and Barker J. Psoriasis. The New England journal of medicine. 2009;361(5):496-509.
14. Krueger JG and Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Annals of the rheumatic diseases. 2005;64 Suppl 2:ii30-6.
15. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I and Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. Acta dermato-venereologica. 2010;90(2):147-51.
16. Mrowietz U, Elder JT and Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. Archives of dermatological research. 2006;298(7):309-19.
17. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. The British journal of dermatology. 2007;157(1):68-73.
18. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Secukinumab (Cosentyx[®]), Modul 3. 2015.
19. HRI & Elsevier HA. Analyse der Versorgung von Versicherten mit Psoriasis – eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von GKV-Routinedaten (Ergebnistabellen). 2013.
20. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. 2006.
21. Schmitt J and Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2010;24(8):885-92.
22. American Academy of Dermatology. Psoriasis: Diagnosis, treatment, and outcome 2015. Abrufbar unter: <http://www.aad.org/dermatology-a-to-z/diseases-and-treatments/mp/psoriasis/diagnosis-treatment>.
23. von Stebut E, Berneburg M, Maurer M and Steinbrink K. Dermatologie und Venerologie: Thieme; 2014.
24. Mayo Clinic. Psoriasis: Tests and diagnosis 2015. [zuletzt abgerufen am 20.02.2017]. Abrufbar unter: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/psoriasis/basics/tests-diagnosis/con-20030838>.
25. Psorinfo. Differentialdiagnose der Psoriasis 2015. [zuletzt abgerufen am 20.02.2017]. Abrufbar unter: <http://www.psorinfo.de/Differentialdiagnose-der-Psoriasis.aspx?ID=126>.

26. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO and Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 2:ii14-7.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Balneophototherapie - Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses". *Bundesanzeiger* 2008. S. 1950.
28. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*. 2014;12(1):48-57.
29. Medici A. Die Kooperation zwischen Dermatologe und Hausarzt ist sehr wichtig. 2013.
30. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Archives of dermatology*. 2007;143(12):1493-9.
31. Meyer N, Paul C, Feneron D, Bardoulat I, Thiriet C, Camara C, et al. Psoriasis: an epidemiological evaluation of disease burden in 590 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2010;24(9):1075-82.
32. Horn L. Psoriasis impacts daily life and carries a substantial burden. 2006.
33. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Mrowietz U, Jazayeri S, Augustin M, et al. FRI0460 Secukinumab Shows Significant Efficacy in Nail Psoriasis: Week 32 Results from The Transfigure Study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(Suppl 2):603-4.
34. Taieb C, Corvest M, Voisard J, Marionneau N and Myon E. Nail Psoriasis: impact on quality of life. 2005.
35. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D and investigators IDIMPRoVE. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. *Acta dermato-venereologica*. 2012;92(3):299-303.
36. Wu Y, Mills D and Bala M. Impact of psoriasis on patients' work and productivity: a retrospective, matched case-control analysis. *American journal of clinical dermatology*. 2009;10(6):407-10.
37. McAleer MA, Mason DL, Cunningham S, O'Shea SJ, McCormick PA, Stone C, et al. Alcohol misuse in patients with psoriasis: identification and relationship to disease severity and psychological distress. *The British journal of dermatology*. 2011;164(6):1256-61.
38. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr. and Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(3 Pt 1):401-7.

39. Augustin M. 5 Fragen zur Beeinträchtigung des Lebensverlaufes durch Psoriasis. Haut. 2016;Heft 2.
40. World Health Organization. Psoriasis - Report by the Secretariat. EXECUTIVE BOARD 133rd session Provisional agenda item 62. 2013.
41. EDF in cooperation with EADV and IPC. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. 2015.
42. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2015;29(4):645-8.
43. Augustin M, Alvaro-Gracia JM, Bagot M, Hillmann O, van de Kerkhof PC, Kobelt G, et al. A framework for improving the quality of care for people with psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2012;26 Suppl 4:1-16.
44. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Elidel® (Stand: 06/2015). 2015.
45. Almirall Hermal GmbH. Fachinformation Psoradexan® (Stand: 03/2013). 2013.
46. Almirall Hermal GmbH. Fachinformation Monovo® 1mg/g Creme (Stand: 05/2016). 2016.
47. Allergan. Prescribinginfo Tazorac® (Stand: 12/2013). 2013.
48. medphano Arzneimittel GmbH. Fachinformation Lorinden® Teersalbe (Stand: 12/2008). 2008.
49. LEO Pharma A/S. Fachinformation Daivonex® (Stand: 01/2015). 2015.
50. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Sandimmun® Optoral Weichkapseln (Stand: 06/2015). 2015.
51. biogen idec GmbH. Fachinformation Fumaderm® initial und Fumaderm® (Stand: 01/2016). 2016.
52. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten (Stand: 04/2015). 2015.
53. Dermapharm AG. Fachinformation Acicutan® (Stand: 09/2016). 2016.
54. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 25 mg Fertigspritze (Stand: 04/2016). 2016.
55. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® (Stand: 06/2016). 2016.
56. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Remicade® (Stand: 06/2016). 2016.
57. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Stelara® (Stand: 10/2016). 2016.

58. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® (Stand: 04/2016). 2016.
59. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz® (Stand: 10/2016). 2016.
60. Celgene Europe Ltd. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Otezla® 10 mg/20 mg/ 30 mg Filmtabletten (Stand: 06/2016). 2016.
61. Kircik LH and Gonzalez ME. How and when to use biologics in psoriasis. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2010;9(8 Suppl ODAC Conf Pt 2):s106-17.
62. von Usklar K. Entwicklung der Items für den Fragebogen "Patient Benefit Index 2.0" zu patientenrelevanten Therapiezielen und -nutzen. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg. Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen. 2012.
63. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158(3):558-66.
64. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *British journal of pharmacology*. 2010;160(4):810-20.
65. Wozel G, Aringer M, Bauer A, Burkhardt H, Günther C, Kämmerer E, et al. *Biologics in der Dermatologie*. 3 Auflage: UNI-MED Verlag AG; 2013.
66. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *The New England journal of medicine*. 2014;371(4):326-38.
67. Novartis International AG. Novartis data show AIN457 significantly reduced signs and symptoms in patients with hard-to-treat moderate-to-severe plaque psoriasis. 2012.
68. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(3):400-9.
69. Jacob C, Meier F, Neidhardt K, Jugl S, Walker J, Braun S, et al., Hrsg. *Epidemiology and costs of psoriasis in germany - a retrospective claims data analysis ISPOR 19th Annual European Congress; 2016; Vienna, Austria*.
70. Chiricozzi A and Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert opinion on investigational drugs*. 2013;22(8):993-1005.

71. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010;2:52ra72.
72. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F and Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:ii116-23.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab 2015.
74. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch. 2011.
75. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Archives of dermatology.* 2007;143(2):239-42.
76. Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Jeff Rustenbach S, Schafer I, et al. Quality of psoriasis care in Germany--results of the national study PsoHealth 2007. *Journal of the German Society of Dermatology: JDDG.* 2008;6(8):640-5.
77. Augustin M, Chapnik, J., Gupta, S., Buesch, K., Radtke M. Psoriasis Causes High Costs, Reduced Productivity at Work and Quality of Life. 2011;37:353-9.
78. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM, Identification, Management of P, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of investigative dermatology.* 2013;133(2):377-85.
79. Vena GA, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *European journal of dermatology: EJD.* 2010;20(5):593-8.
80. Novartis Pharma GmbH. Epidemiologische Umfragen zur Psoriasis - Ergebnistabellen. 2014.
81. Nast A, Reytan N, Rosumeck S, Erdmann R and Rzany B. Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 2008;22(11):1337-42.
82. Feldman SR, Evans C and Russell MW. Systemic treatment for moderate to severe psoriasis: estimates of failure rates and direct medical costs in a north-eastern US managed care plan. *The Journal of dermatological treatment.* 2005;16(1):37-42.
83. PsoBest. Das deutsche Psoriasis-Register. Aktuelle Einschlusszahlen 2015. [Stand: 09.04.2015]. Abrufbar unter: <http://www.psobest.de/einschlusszahlen/>.

84. Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maaßen D, et al. The German National Program on Psoriasis Health Care 2005–2015: results and experiences. Archives of dermatological research. 2016:1-12.
85. Radtke M, Schäfer I, Glaeske G, Jacobi A and Augustin M. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-4 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-1 bis Tabelle 3-4 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx®)	Zielpopulation	Kontinuierlich: 2 x 150 mg s. c. monatlich	12	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Fumarsäureester (Fumaderm®)	Zielpopulation	Kontinuierlich: 1-6 Tabletten/Tag	365	1
Ciclosporin (Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	Zielpopulation	Kontinuierlich: 2,5-5 mg/kg Körpergewicht/Tag	365	1 (maximale Therapiedauer 2 Jahre)
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	Kontinuierlich: 7,5-30 mg/Woche	52	1
Methotrexat (MTX HEXAL® Fertigspritze; metex® Fertigspritze, Methotrexat STADA® Fertigspritze)	Zielpopulation	Kontinuierlich: 7,5-30 mg/Woche	52	1
Balneophototherapie ^a (z. B. Balneo-PUVA: UV-A + Meladinine® Lsg.) ^a	Zielpopulation	in Zyklen: 3-5 Anwend/Woche für max. 35 Einzelanwendungen, neuer Behandlungszyklus frühestens 6 Monate nach dem letzten Zyklus ^b	70	1
orale PUVA (UV-A + Meladinine® Tbl.)	Zielpopulation	in Zyklen: 3-5 Anwend/Woche für max. 35 Einzelanwendungen, neuer Behandlungszyklus frühestens 6 Monate nach dem letzten Zyklus ^b	70	1
NB UV-B	Zielpopulation	in Zyklen: 3-5 Anwend/Woche für max. 35 Einzelanwendungen, neuer Behandlungszyklus frühestens 6 Monate	70	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		nach dem letzten Zyklus ^b		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				
<p>a: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie aufgrund der gleichen EBM-Ziffer identisch sind.</p> <p>b: Die Angaben zum Abstand bis zum nächsten Behandlungszyklus werden aus den Angaben des G-BA zur Balneophototherapie übernommen, da es für eine orale PUVA- und eine NB UV-B-Behandlung keine Angaben zu der Anzahl der jährlichen Behandlungszyklen gibt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wie der G-BA in den tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Secukinumab erläutert, wird die Initialtherapie für die Kostenberechnung nicht berücksichtigt, da es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine „chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt“ (1). Daher wird im Folgenden ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie eingegangen.

Secukinumab ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angezeigt, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (2). Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Patienten, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind (Subpopulation A). Dies umfasst alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, abzüglich der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Subpopulation B).

Secukinumab (Cosentyx[®])

Die laut Fachinformation empfohlene Dosis von Cosentyx[®] beträgt 300 mg Secukinumab subkutan monatlich (ab Woche 4), daher wird von 12 Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie nicht zeitlich begrenzt, sodass für Cosentyx[®] keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (2).

Fumarsäureester (Fumaderm[®])

Fumarsäureester sind für die Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris indiziert, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit Fumaderm[®] initial ist erforderlich (3).

Die in der Fachinformation von Fumaderm[®] empfohlene Dosis beträgt je nach patientenindividueller Verträglichkeit 1 bis 6 Tabletten pro Tag (3). Da Fumarsäureester täglich eingenommen werden, erfolgen 365 Behandlungen pro Patient und Jahr. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Fumaderm[®] keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (3).

Ciclosporin (Sandimmun Optoral[®] Weichkapseln)

Sandimmun Optoral[®] Weichkapseln sind für die Behandlung von schwersten therapieresistenten Formen der Psoriasis, insbesondere vom Plaque-Typ, indiziert, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (4). Bei anderen Ciclosporin-Präparaten, wie z. B. dem Generikum Ciclosporin dura[®], kann die Indikationsbeschreibung leicht abweichen. Die Einnahme dieser Weichkapseln ist zur Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, indiziert (4).

Laut Fachinformation von Sandimmun Optoral[®] Weichkapseln beträgt die empfohlene Dosis 2,5 bis 5 mg/kg Körpergewicht/Tag (4). Da Sandimmun Optoral[®] Weichkapseln täglich verabreicht werden, wird von 365 Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen. Ciclosporin wird als kontinuierliche Langzeittherapie verabreicht, die maximale Therapiedauer beträgt jedoch laut S3-Leitlinie maximal 2 Jahre (5).

Methotrexat (MTX HEXAL[®], metex[®], METHOTREXAT STADA[®])

MTX HEXAL[®] Tabletten sind für die Behandlung von schweren Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, indiziert, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (6). Methotrexat kann in dieser Indikation auch als Fertigspritze verabreicht werden. Das zugelassene Anwendungsgebiet der Fertigspritzen MTX HEXAL[®] 20mg/ml Fertigspritze; MTX HEXAL[®] 25mg/ml Fertigspritze; metex[®] 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze und METHOTREXAT STADA[®] 25mg/ml ILO i.e. FER spezifiziert die konventionellen Therapien dabei genauer und beschreibt, dass die Patienten nicht ausreichend mit konventionellen Therapie-Methoden wie Phototherapie, PUVA-Therapie und Retinoiden behandelt werden können (7, 8).

Laut Fachinformation von MTX HEXAL[®] Tabletten wird eine Erhaltungstherapie von 7,5 bis 30 mg empfohlen. Methotrexat wird einmal wöchentlich eingenommen (6). Laut Fachinformation von MTX HEXAL[®] Fertigspritze (7), metex[®] Fertigspritze (8) und METHOTREXAT STADA[®] ILO i.e. FER (9) wird ebenfalls eine Erhaltungstherapie von 7,5 bis 30 mg wöchentlich empfohlen. Methotrexat wird einmal wöchentlich eingenommen, daher wird von 52 Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen (6, 8, 9).

Phototherapie

Balneophototherapie

Bei dieser Therapie kommt eine Kombination aus einem Bad in verschiedenen Medien und einer UV-Lichttherapie zur Anwendung. Es gibt sowohl die asynchrone Balneophototherapie,

bei der zuerst ein Bad und dann eine Bestrahlung erfolgen, und die synchrone Balneophototherapie, bei der die Bestrahlung während des Bades erfolgt (10).

Zu der asynchronen Balneophototherapie gehören die Balneo-PUVA (Bade-PUVA) und die asynchrone Photosoletherapie. Bei der erst genannten Therapie enthält das Bad ein Psoralensalz (Methoxsalen) und die anschließende Bestrahlung erfolgt mit UV-A-Licht. Bei der asynchronen Photosoletherapie ist das Bad mit Sole angereichert und die anschließende Bestrahlung erfolgt in der Regel mit UVB-Licht (10).

Alle drei Formen der Balneophototherapie werden über dieselbe Gebührenordnungsposition (10350) abgerechnet, sodass die Kosten der jeweiligen Therapien gleich sind. Daher werden die Kosten der Balneophototherapie im Dossier beispielhaft anhand der Balneo-PUVA-Therapie dargestellt (11).

Balneo-PUVA (Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 % + UV-A-Bestrahlung)

Das Meladinine®-Lösungskonzentrat ist nach Verdünnung für die Anwendung als Bad mit anschließender UV-A-Bestrahlung zur Behandlung der Psoriasis vulgaris indiziert (12). Das Lösungskonzentrat enthält den Wirkstoff Methoxsalen. Zu Beginn der Therapie erfolgt die Bestimmung der minimalen UV-A-Dosis, die eine durch PUVA-Behandlung ausgelöste Hautrötung erzeugt (Bestimmung der Minimalen-Phototoxizitäts-Dosis, MPD-Bestimmung). Nach einer Pause von 96 Stunden bis 120 Stunden kann mit der Therapie begonnen werden (5). 1 ml Badezusatz enthält 3 mg der Wirkstoffes Methoxsalen. Für ein Vollbad werden 25 ml Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 % ad 150 l Badewasser gegeben. Das hergestellte Bad enthält somit gemäß der empfohlenen Dosierung eine Konzentration von 0,5 mg Methoxsalen pro 1 l Badewasser. Unmittelbar nach dem Bad erfolgt die Bestrahlung mit UV-A. Die initiale UV-A Dosis wird abhängig vom Hauttyp ermittelt. Die untere Spanne der Initialdosis beträgt $0,2 \text{ J/cm}^2$ Körperoberfläche bei Hauttyp I und reicht bis zur oberen Spanne von $0,6 \text{ J/cm}^2$ Körperoberfläche für Hauttyp IV. Patienten mit Hauttyp I (Keltischer Typ) haben in der Regel eine sehr blasse Hautfarbe und rötliches Haar. Patienten mit einem Hauttyp IV (mediterraner Typ) haben braune Haut und dunkelbraune bis schwarze Haare (13). Alternativ kann die Initialdosis 30 % der MPD betragen.

Die Steigerung der UV-A-Dosis sollte individuell angepasst werden. Die UV-A-Dosis kann um maximal 50 % ($0,3 \text{ J/cm}^2$ bei einer Initialdosis von $0,6 \text{ J/cm}^2$) der initialen UV-A-Dosis gesteigert werden. Als minimale UV-A-Dosis wird somit mit $0,2 \text{ J/cm}^2$ Körperoberfläche und als maximale UV-A-Dosis mit $0,9 \text{ J/cm}^2$ Körperoberfläche ($0,6 \text{ J/cm}^2 + 0,3 \text{ J/cm}^2 = 0,9 \text{ J/cm}^2$) gerechnet. Es können jedoch keine Angaben zu einer durchschnittlichen Bestrahlungsdosis gemacht werden, da die UV-Dosis des jeweiligen Patienten von verschiedenen Parametern, wie z. B. der Dosierungsfrequenz oder dem Hauttyp, abhängt.

Gemäß den G-BA Beschlüssen zur Balneophototherapie und über die Änderung der Arzneimittelrichtlinie zu Secukinumab beträgt die Anwendungsdauer einer Balneophototherapie im Allgemeinen drei bis fünf Einzelanwendungen pro Woche für maximal 35 Einzelanwendungen in einem Behandlungszyklus (10). Ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Behandlungszyklus erfolgen (10). Folglich sind 70 Einzelanwendungen pro Jahr möglich. Laut deutscher S3-Leitlinie ist die Balneo-PUVA nicht als Erhaltungstherapie geeignet (5).

Entsprechend der Fachinformation von Meladinine[®] Lösungskonzentrat 0,3 % liegt die Anwendungsdauer von Methoxsalen zwischen drei Anwendungen pro Woche für vier Wochen und vier Anwendungen pro Woche für sechs Wochen (12). Ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Behandlungszyklus erfolgen. Demnach wären 24 bis 48 Einzelanwendungen pro Patient und Jahr möglich. In der Nutzenbewertung zu Secukinumab hat das IQWiG jedoch festgestellt, dass dies zu einer Unterschätzung der Kosten der Balneophototherapie führt (14). Um die Kosten nicht zu unterschätzen, werden daher im Folgenden, konsistent zu den Angaben in den G-BA Beschlüssen zur Balneophototherapie und über die Änderung der Arzneimittelrichtlinie zu Secukinumab, 70 Einzelanwendungen pro Jahr für die Berechnungen zugrunde gelegt.

Orale PUVA (Meladinine[®] 10 mg Tabletten + UV-A-Bestrahlung)

Meladinine[®] 10 mg Tabletten sind für schwere Formen der Psoriasis vulgaris indiziert. Die optimale Dosierung beträgt 0,6 mg Methoxsalen pro kg Körpergewicht. Eine Tablette enthält 10 mg des Wirkstoffes, sodass bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 86,6 kg fünf Tabletten pro Behandlung verabreicht werden ($86,6 \text{ kg} \times 0,6 \text{ mg} = 52 \text{ mg}$; entspricht fünf Tabletten à 10 mg) (15). Die Einnahme erfolgt zwei Stunden vor Bestrahlungsbeginn. Ein Lichttreppentest zur Feststellung der MPD, die gleichzeitig die erste therapeutische Dosis darstellt, ist mit dem verwendeten Bestrahlungsgerät bei Beginn der Therapie empfehlenswert. Laut S3-Leitlinie wird je nach Hauttyp eine Initialdosis von 0,3-1,0 J/cm² empfohlen. Danach wird die Therapie mit 75 % der MPD oder je nach Zustand der Hautpigmentierung fortgeführt. Das Auftreten einer leichten Hautreaktion (Rötung) gilt dabei als Indikator für das Erreichen des optimalen Dosisbereiches. Laut Ochsendorf beträgt die UV-A-Dosis während der ersten 16 Behandlungstage zwischen 0,6 und 1,5 J/cm² Körperoberfläche (13). Es können jedoch keine Angaben zu einer durchschnittlichen Bestrahlungsdosis gemacht werden, da die UV-Dosis des jeweiligen Patienten von verschiedenen Parametern, wie z. B. der Dosierungsfrequenz oder dem Hauttyp, abhängt. Zu Beginn sollte die Behandlung viermal pro Woche durchgeführt werden, jedoch an zweimal zwei Tagen hintereinander mit einer Behandlungspause von einem Tag (15). Die Anwendungsdauer bzw. ein Behandlungszyklus beträgt laut S3-Leitlinie im Allgemeinen vier bis sechs Wochen (5). Ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Behandlungszyklus erfolgen. Laut deutscher S3-Leitlinie ist die orale PUVA nicht als Erhaltungstherapie geeignet (5).

Die Angaben zu der Anzahl der Behandlungszyklen sowie der Einzelanwendungen pro Jahr erfolgen in Anlehnung an die G-BA-Beschlüsse zur Balneophototherapie und über die Änderung der Arzneimittelrichtlinie zu Secukinumab, da es für eine orale PUVA-Behandlung keine Angaben dazu gibt (10). Für die weiteren Berechnungen werden für die orale PUVA daher 70 Einzelanwendungen pro Jahr zugrunde gelegt (10).

NB UV-B-Bestrahlung

Die Schmalspektrum (Narrowband, NB) UV-B-Therapie bei einer Wellenlänge von 311 nm wird von der S3-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis vulgaris empfohlen. Zu Beginn der Therapie erfolgt die Minimale-Erythem-Dosis (MED) mit einer anschließenden Pause von 24 Stunden. Die Initialdosis zu Therapiebeginn wird in Abhängigkeit des Hauttyps bestimmt und liegt zwischen $0,2 \text{ J/cm}^2$ bis $0,6 \text{ J/cm}^2$ Körperoberfläche. Alternativ können 70 % der MED als Initialdosis verwendet werden. Die Behandlung erfolgt drei- bis fünfmal pro Woche und die UV-B-Dosis kann je nach Ansprechen um 20 % bis 30 % gesteigert werden, sodass die maximale UV-B-Dosis bei $0,78 \text{ J/cm}^2$ Körperoberfläche liegt (5, 13). Es können keine Angaben zu einer durchschnittlichen Dosis gemacht werden, da die UV-Dosis des jeweiligen Patienten von verschiedenen Parametern, wie z. B. der Dosierungsfrequenz oder dem Hauttyp, abhängt. Die Anwendungsdauer beträgt vier bis sechs Wochen, da die Ansprechrates durchschnittlich zu diesen Zeitpunkten erreicht wird (5). Ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Behandlungszyklus erfolgen. Somit wird von maximal zwei Behandlungszyklen pro Jahr ausgegangen. Laut deutscher S3-Leitlinie ist die NB-UV-B-Bestrahlung nicht als Erhaltungstherapie geeignet (5).

Die Angaben zu der Anzahl der Behandlungszyklen sowie der Einzelanwendungen pro Jahr erfolgen in Anlehnung an die G-BA-Beschlüsse zur Balneophototherapie und über die Änderung der Arzneimittelrichtlinie zu Secukinumab, da es für eine NB-UV-B-Behandlung keine Angaben dazu gibt (10). Für die weiteren Berechnungen werden für die NB UV-B-Bestrahlung daher 70 Einzelanwendungen pro Jahr zugrunde gelegt (10).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab (Cosentyx [®])	Zielpopulation	Kontinuierlich: 2 x 150 mg s. c. monatlich	12
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Fumarsäureester (Fumaderm [®])	Zielpopulation	Kontinuierlich: 1-6 Tabletten/Tag	365
Ciclosporin (Sandimmun Optoral [®] Weichkapseln)	Zielpopulation	Kontinuierlich: 2,5-5 mg/kg Körpergewicht/Tag	365 (max. Therapiedauer 2 Jahre)
Methotrexat (MTX HEXAL [®] Tabletten)	Zielpopulation	Kontinuierlich: 7,5-30 mg/Woche	52
Methotrexat (MTX HEXAL [®] Fertigspritze; metex [®] Fertigspritze, Methotrexat STADA [®] Fertigspritze)	Zielpopulation	Kontinuierlich: 7,5-30 mg/Woche	52
Balneophototherapie ^a (z. B. Balneo-PUVA: UV-A+ Meladinine [®] Lsg.) ^a	Zielpopulation	in Zyklen: 3-5 Anwend/Woche für max. 35 Einzelanwendungen, neuer Behandlungszyklus frühestens 6 Monate nach dem letzten Zyklus ^b	70
orale PUVA (UV-A + Meladinine [®] Tbl.)	Zielpopulation	in Zyklen: 3-5 Anwend/Woche für max. 35 Einzelanwendungen, neuer Behandlungszyklus frühestens 6 Monate nach dem letzten Zyklus ^b	70
NB UV-B	Zielpopulation	in Zyklen: 3-5 Anwend/Woche für max. 35 Einzelanwendungen, neuer Behandlungszyklus frühestens 6 Monate nach dem letzten Zyklus ^b	70

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
a: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie aufgrund der gleichen EBM-Ziffer identisch sind. b: Die Angaben zum Abstand bis zum nächsten Behandlungszyklus werden aus den Angaben des G-BA zur Balneophototherapie übernommen, da es für eine orale PUVA- und eine NB UV-B-Behandlung keine Angaben zu der Anzahl der jährlichen Behandlungszyklen gibt.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx®)	Zielpopulation	12	300 mg	3.600 mg (DDD: 10 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Fumarsäureester (Fumaderm®)	Zielpopulation	365	1-6 Tabletten /Tag (entspricht 120 mg -720 mg Dimethylfumarat/Tag)	365-2.190 Tabletten (entspricht 43.800 mg - 262.800 mg Dimethylfumarat) (DDD Dimethylfumarat: 480 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ciclosporin (Sandimmun Optoral [®] Weichkapseln)	Zielpopulation	365	2,5 - 5 mg/kg Körpergewicht/ Tag	912,5 – 1.825 mg/kg Körpergewicht = 79,02 g – 158,05 g pro Patient ^a (DDD: 250 mg)
Methotrexat (MTX HEXAL [®] Tabletten)	Zielpopulation	52	7,5 -30 mg/ Woche	390 – 1.560 mg (DDD Tabletten: 2,5 mg)
Methotrexat (MTX HEXAL [®] Fertigspritze; metex [®] Fertigspritze, Methotrexat STADA [®] Fertigspritze)	Zielpopulation	52	7,5 -30 mg/ Woche	390 – 1.560 mg (DDD Fertigspritzen: 2,5 mg)
Balneophototherapie ^b (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine [®] Lsg. + UV-A)	Zielpopulation	70	Meladinine [®] : 25 ml pro Vollbad (= 75 mg Methoxsalen) UV-A-Bestrahlung pro Behandlung: 0,2-0,9 J/cm ²	Meladinine [®] : 5.250 mg UV-Bestrahlung für 70 Behandlungen: 14-63 J/cm ² (DDD nicht verfügbar) ^c
orale PUVA (Meladinine [®] Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	70	Meladinine [®] : 50 mg (5 Tbl. à 10 mg) pro Behandlung UV-A-Bestrahlung pro Behandlung: 0,3-1,5 J/cm ²	Meladinine [®] : 3.500 mg (DDD: 10 mg) UV-Bestrahlung für 70 Behandlungen: 21-105 J/cm ²
NB UV-B	Zielpopulation	70	UV-B-Bestrahlung pro Behandlung: 0,2-0,78 J/cm ²	UV-Bestrahlung für 70 Behandlungen: 14-54,6 J/cm ² (DDD nicht verfügbar)
<p>a: Durchschnittliches Gewicht eines Psoriasis-Patienten in der Versorgungsrealität (siehe Tabelle 3-10)</p> <p>b: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.</p> <p>c: In der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben wird nur eine amtliche DDD für die orale Einnahme von Methoxsalen während der oralen PUVA-Therapie angegeben, jedoch nicht für die Balneo-PUVA (16).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der in Tabelle 3-9 genannten Arzneimittel wurde anhand der Behandlungstage pro Patient pro Jahr multipliziert mit dem Verbrauch pro Gabe berechnet. Der Jahresdurchschnittsverbrauch der UV-Bestrahlungen der Phototherapien wurde in Joule pro Quadratzentimeter Körperoberfläche (J/cm^2) angegeben.

Die Angaben zu DDD wurden der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2016 entnommen. Die Fassung wurde vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information herausgegeben (16).

Zur Berechnung der Gesamtdosis Ciclosporin eines Psoriasis-Patienten wird die Dosis/kg Körpergewicht/Tag mit dem Körpergewicht eines durchschnittlichen Psoriasis-Patienten multipliziert. Das dabei zugrunde gelegte Körpergewicht von Psoriasis-Patienten berechnet sich als mittleres Durchschnittsgewicht aus den Angaben des PsoBest-Registers (17) und den Daten der klinischen Phase-III-Studien ERASURE, FIXTURE, SCULPTURE, CLEAR und PRIME (Tabelle 3-10). Es liegt bei 86,6 kg und spiegelt damit den Versorgungsalltag für die Indikation am besten wider.

Tabelle 3-10: Berechnung des Durchschnittsgewichts von Psoriasis-Patienten

Studiename	Durchschnittsgewicht [kg] der Patienten/Studie
ERASURE Studie (18)	88,6
FIXTURE Studie (18)	83,3
SCULPTURE Studie (19)	85,2
PsoBest-Register (17)	85
CLEAR Studie (20)	87,3
PRIME Studie (Modul 5, Tabellenband A, Tabelle A-1-1)	90,0
Berechnetes Durchschnittsgewicht aus allen Studien	86,6

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung in € (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in € [gesetzliche Rabatte in €]
Zu bewertendes Arzneimittel		
Secukinumab (Cosentyx®)	5.277,83 (3 x 2 Fertigspritzen oder -pens à 150 mg)	5.267,06 [1,77 ^a]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Fumarsäureester		
Fumaderm® 200 Stk.	624,18	546,52 [1,77 ^a ; 33,95 ^b ; 41,94 ^c]
Ciclosporin		
Sandimmun Optoral® Weichkapseln 10mg 100 Stk.	48,60 ^d	46,83 [1,77 ^a]
Sandimmun Optoral® Weichkapseln 25mg 100 Stk.	105,85 ^d	104,08 [1,77 ^a]
Sandimmun Optoral® Weichkapseln 50mg 100 Stk.	202,04 ^d	200,27 [1,77 ^a]
Sandimmun Optoral® Weichkapseln 100mg 50 Stk.	193,48 ^d	191,71 [1,77 ^a]
Methotrexat Tabletten		
MTX HEXAL® 2.5mg	17,91 ^d	16,14 [1,77 ^a]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung in € (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in € [gesetzliche Rabatte in €]
Tabletten 30 Stk.		
MTX HEXAL® 5mg Tabletten 30 Stk.	25,72 ^d	23,95 [1,77 ^a]
MTX HEXAL® 7.5mg Tabletten 30 Stk.	33,42 ^d	31,65 [1,77 ^a]
MTX HEXAL® 10mg Tabletten 30 Stk.	41,29 ^d	39,52 [1,77 ^a]
MTX HEXAL® 15mg Tabletten 30 Stk.	57,45 ^d	55,68 [1,77 ^a]
Methotrexat Fertigspritzen		
MTX HEXAL® 25mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 7,5mg 6 Stk.	86,49	47,59 [1,77 ^a ; 3,58 ^b ; 33,55 ^c]
MTX HEXAL® 20mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 10mg 6 Stk.	111,67	60,39 [1,77 ^a ; 4,78 ^b ; 44,73 ^c]
metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 12,5mg 12 Stk.	243,02	230,24 [1,77 ^a ; 11,01 ^b]
MTX HEXAL® 20mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 15mg 4 Stk.	89,55	55,76 [1,77 ^a ; 3,73 ^b ; 28,29 ^c]
metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 17,5mg 12 Stk.	282,64	267,98 [1,77 ^a ; 12,89 ^b]
METHOTREXAT STADA® 25mg/ml ILO.i.e.FER 20mg 12 Stk.	224,95	213,03 [1,77 ^a ; 10,15 ^b]
metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 22,5mg	366,02	326,58 [1,77 ^a ; 16,85 ^b ; 20,82 ^c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung in € (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in € [gesetzliche Rabatte in €]
12 Stk.		
METHOTREXAT STADA® 25mg/ml ILO.i.e.FER 25mg 12 Stk.	280,00	265,46 [1,77 ^a ; 12,77 ^b]
metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 27,5mg 12 Stk.	463,17	439,94 [1,77 ^a ; 21,46 ^b]
metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 30mg 12 Stk.	501,45	476,4 [1,77 ^a ; 23,28 ^b]
Phototherapie		
Balneophototherapie ^e (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine® Lsg. + UV-A)	Kosten für Balneophototherapie (gemäß EBM 10350)	41,54 (398 Punkte)
orale PUVA (Meladinine® Tbl. + UV-A)	Kosten für Meladinine® Tbl.: 59,52 (50 Stk)	48,11 [1,77 ^a ; 2,69 ^b ; 6,95 ^d]
	Kosten der Bestrahlung: EBM 30430: selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimierten UV-Spektrum	5,74 (55 Punkte)
	EBM 30431: Zuschlag bei Durchführung der Phototherapie als Photochemotherapie (z. B. PUVA)	3,65 (35 Punkte)
	Summe: 5,74 + 3,65 = 9,39	
NB UV-B	Kosten der Bestrahlung: EBM 30430: selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimierten UV-Spektrum	5,74 (55 Punkte)
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €)</p> <p>b: Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>c: Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V</p> <p>d: Für Ciclosporin und Methotrexat Tabletten werden beispielhaft Produkte angegeben. Preislich gesehen macht das keinen Unterschied, da für Ciclosporin und Methotrexat Tabletten jeweils die Festbeträge angegeben sind.</p> <p>e: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe online (Stand 01.12.2016) entnommen (21).

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € sowie den Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130 a Abs. 3a SGB V (21).

Angaben zu Gebührenordnungspositionen sind dem aktuellen EBM-Katalog mit Stand vom 4. Quartal 2016 entnommen (11). Den Berechnungen wird der aktuelle Punktwert für 2016 in Höhe von 10,44 Cent zugrunde gelegt.

Die Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße wird im Folgenden näher erläutert.

Secukinumab (Cosentyx®)

Für Secukinumab sind derzeit zwei Packungsgrößen in Deutschland verfügbar. Wie in Tabelle 3-12 dargestellt, ist die Bündelpackung mit 3 x 2 Fertigspritzen die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in den weiteren Berechnungen berücksichtigt.

Tabelle 3-12: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Secukinumab

Wirkstoff/ Handelsname	Kosten pro Packung in € (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Fertigspritze in € [Kosten für die GKV/Anzahl an Fertigspritzen]
Secukinumab (Cosentyx®)	1.797,50 (2 Fertigspritzen oder -pens à 150 mg)	1.795,73 [1,77 ^a]	897,87
	5.277,83 (3 x 2 Fertigspritzen oder -pens à 150 mg)	5.276,06 [1,77 ^a]	879,34

a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €)

Fumarsäureester (Fumaderm®)

Für Fumarsäureester ist in Deutschland ausschließlich das Präparat Fumaderm® verfügbar. Wie in Tabelle 3-13 ersichtlich wird, ist die Packung mit 200 Tabletten die wirtschaftlichste Packungsgröße, die für die weiteren Berechnungen herangezogen wird.

Tabelle 3-13: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Fumarsäureester

Wirkstoff/ Handelsname	Kosten pro Packung in € (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Tablette in € [Kosten für die GKV/Anzahl an Tabletten]
Fumaderm® 70 Stk.	229,82	200,97 [1,77 ^a ; 12,12 ^b ; 14,96 ^c]	2,87
Fumaderm® 100 Stk.	319,47	279,52 [1,77 ^a ; 17,08 ^b ; 21,1 ^c]	2,80
Fumaderm® 200 Stk.	624,18	546,52 [1,77 ^a ; 33,95 ^b ; 41,94 ^c]	2,73

a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €)
b: Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V
c: Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V

Ciclosporin (Sandimmun Optoral® Weichkapseln)

Für Ciclosporin existieren zwei Festbetragsgruppen. Gruppe 1 umfasst Kapseln und Lösungen die nicht auf Mikro- / Nanoemulsionsbasis oder kolloidal dispergiert sind. Gruppe 2 umfasst Kapseln und Lösungen die auf Mikro- / Nanoemulsionsbasis oder kolloidal dispergiert sind. In den weiteren Berechnungen, sowie beispielhaft in der Tabelle 3-14, werden die Preise der verschiedenen Wirkstärken für Sandimmun Optoral zugrunde gelegt, da diese der günstigeren Festbetragsgruppe 2 zugeordnet sind (22).

Tabelle 3-14: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Ciclosporin

Wirkstoff/ Handelsname	Kosten pro Packung in € (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Tablette in € [Kosten für die GKV/Anzahl an Tabletten]
Sandimmun Optoral® Weichkapseln 10mg 100 Stk.	48,60	46,83 [1,77 ^a]	0,47
Sandimmun Optoral® Weichkapseln 25mg 100 Stk.	105,85	104,08 [1,77 ^a]	1,04
Sandimmun Optoral® Weichkapseln 50mg 100 Stk.	202,04	200,27 [1,77 ^a]	2,00
Sandimmun Optoral® Weichkapseln 100mg 50 Stk.	193,48	191,71 [1,77 ^a]	3,83

a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €)

Methotrexat (MTX HEXAL®)

Für Methotrexat-Tabletten existieren ebenfalls Festbeträge, so dass hier beispielhaft die Kosten der verschiedenen Wirkstärken für MTX HEXAL® aufgezeigt werden.

Tabelle 3-15: Bestimmung der Kosten pro Tablette für Methotrexat-Tabletten

Wirkstoff/ Handelsname	Kosten pro Packung in € (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Tablette in € [Kosten für die GKV/Anzahl an Tabletten]
MTX HEXAL® 2.5mg Tabletten 30 Stk.	17,91	16,14 [1,77 ^a]	0,54
MTX HEXAL® 5mg Tabletten 30 Stk.	25,72	23,95 [1,77 ^a]	0,80
MTX HEXAL® 7.5mg Tabletten 30 Stk.	33,42	31,65 [1,77 ^a]	1,06
MTX HEXAL® 10mg Tabletten 30 Stk.	41,29	39,52 [1,77 ^a]	1,32
MTX HEXAL® 15mg Tabletten 30 Stk.	57,45	55,68 [1,77 ^a]	1,86

a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €)

Methotrexat (MTX HEXAL®, metex®, METHOTREXAT STADA®)

Für Methotrexat-Fertigspritzen existieren keine Festbeträge, so dass hier die jeweils wirtschaftlichsten Packungen pro Wirkstoffmenge aufgezeigt werden.

Tabelle 3-16: Bestimmung der Kosten pro Fertigspritze für Methotrexat-Fertigspritzen

Wirkstoff/ Handelsname	Kosten pro Packung in € (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Fertigspritze in € [Kosten für die GKV/Anzahl an Fertigspritzen]
MTX HEXAL® 25mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 7,5mg 6 Stk.	86,49	47,59 [1,77 ^a ; 3,58 ^b ; 33,55 ^c]	7,93
MTX HEXAL® 20mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 10mg 6 Stk.	111,67	60,39 [1,77 ^a ; 4,78 ^b ; 44,73 ^c]	10,07

metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 12,5mg 12 Stk.	243,02	230,24 [1,77 ^a ; 11,01 ^b]	19,19
MTX HEXAL® 20mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 15mg 4 Stk.	89,55	55,76 [1,77 ^a ; 3,73 ^b ; 28,29 ^c]	13,94
metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 17,5mg 12 Stk.	282,64	267,98 [1,77 ^a ; 12,89 ^b]	22,33
METHOTREXAT STADA® 25mg/ml ILO.i.e.FER 20mg 12 Stk.	224,95	213,03 [1,77 ^a ; 10,15 ^b]	17,75
metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 22,5mg 12 Stk.	366,02	326,58 [1,77 ^a ; 16,85 ^b ; 20,82 ^c]	27,22
METHOTREXAT STADA® 25mg/ml ILO.i.e.FER 25mg 12 Stk.	280,00	265,46 [1,77 ^a ; 12,77 ^b]	22,12
metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 27,5mg 12 Stk.	463,17	439,94 [1,77 ^a ; 21,46 ^b]	36,66
metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 30mg 12 Stk.	501,45	476,4 [1,77 ^a ; 23,28 ^b]	39,70
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) b: Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V			

Phototherapie

Balneophototherapie z. B. Balneo-PUVA (Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 % + UV-A-Bestrahlung)

Für die Balneo-PUVA fällt entsprechend der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (Nr. 15 in der Anlage 1 „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der Richtlinien Methoden der vertragsärztlichen Versorgung) die Gebührenordnungsposition 10350 an. Die Position enthält alle Kosten einschließlich der Kosten für die Mittel zur Herstellung der lichtsensibilisierenden Lösung gemäß § 2 Abs. 3 des G-BA-Beschlusses Balneophototherapie für die Bade-PUVA und Sprechstundenbedarf. Die Arzneimittelkosten von Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 % werden somit nicht berücksichtigt. Der GKV entstehen pro Behandlungstag Kosten in Höhe von 41,54 Euro.

Orale PUVA (Meladinine® 10 mg Tabletten + UV-A-Bestrahlung)

Für die Behandlung mit einer oralen PUVA fallen insgesamt 57,50 Euro an Kosten für die GKV an. Diese setzen sich neben den Arzneimittelkosten für Meladinine® Tabletten aus den Kosten für die Bestrahlung zusammen (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Bestimmung der Kosten für die Therapie mit einer oralen PUVA

Wirkstoff/ Handelsname Leistung	Kosten pro Packung in € (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €
Meladinine® Tbl. (50 Stk.)	59,52	48,11 [1,77 ^a ; 2,69 ^b ; 6,95 ^c]
Kosten der Bestrahlung		
EBM 30430: selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimierten UV- Spektrum		5,74 (55 Punkte)
EBM 30431: Zuschlag bei Durchführung der Phototherapie als Photochemotherapie (z. B. PUVA)		3,65 (35 Punkte)
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) b: Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V		

NB UV-B-Bestrahlung

Eine NB UV-B-Bestrahlung ist über die Gebührenordnungsposition 30430 „selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimierten UV-Spektrum“ mit 55 Punkten abrechenbar. Der GKV entstehen daher pro Behandlungstag Kosten in Höhe von 5,74 Euro.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Fumarsäureester (Fumaderm®)	Zielpopulation	Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten	1x Monat	12
	Zielpopulation	Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP)	alle 4 Wochen	13
	Zielpopulation	Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin,	alle 4 Wochen	13

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Protein im Urin, Harnsediment)		
Ciclosporin (Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	Zielpopulation	Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin)	monatlich	12
	Zielpopulation	Überwachung des Blutdruckes	monatlich	12 (nicht berechnungsfähig)
	Zielpopulation	Bestimmung von Bilirubin und leberbezogenen Parametern	monatlich	12
	Zielpopulation	ggf. Bestimmung des Kaliumwertes	monatlich	12 (Eventualposition)
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung	monatlich	12
	Zielpopulation	Messung des MTX-Blutspiegels	monatlich	12
	Zielpopulation	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	monatlich	12
	Zielpopulation	Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	monatlich	12
	Zielpopulation	Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	monatlich	12
	Zielpopulation	ggf. Leberbiopsie	Nach dem Erreichen einer Kumulativdosis von 1,0 – 1,5 g	1 (Eventualposition)
Methotrexat (MTX HEXAL® Fertigspritze; metex® Fertigspritze,®)	Zielpopulation	Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung	monatlich	12

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Zielpopulation	Messung des MTX-Blutspiegels	monatlich	12
	Zielpopulation	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	monatlich	12
	Zielpopulation	Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	monatlich	12
	Zielpopulation	Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	monatlich	12
	Zielpopulation	ggf. Leberbiopsie	Nach dem Erreichen einer Kumulativdosis von 1,0 – 1,5 g	1 (Eventualposition)
Balneophototherapie ^a (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine [®] Lsg. + UV-A)	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchung	1x pro Jahr (nach der Therapie ^b : lebenslang 1x pro Jahr)	1 (1)
orale PUVA (Meladinine [®] Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	Urinkontrolle	alle 6 Monate	2
	Zielpopulation	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	alle 6 Monate	2
	Zielpopulation	Augenärztliche Untersuchung	monatlich	12
	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchung	1x pro Jahr (nach der Therapie ^b : lebenslang 1x pro Jahr)	1 (1)
NB UV-B	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchung	1x pro Jahr (nach der Therapie ^b : lebenslang 1x pro Jahr)	1 (1)

a: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<p>b: Behandlungen nach Therapieende werden nur aufgelistet, aber nicht in den späteren Berechnungen berücksichtigt.</p> <p>Eventualpositionen werden nur aufgelistet, aber nicht bei der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie den Angaben der deutschen S3-Leitlinie entnommen.

Secukinumab (Cosentyx®)

Für Secukinumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an (2).

Fumarsäureester (Fumaderm®)

Bei einer Therapie mit Fumaderm® soll laut Fachinformation einmal im Monat ein Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten) durchgeführt werden. Somit fallen während der Erhaltungstherapie 12 Untersuchungen an (3). Zudem muss eine Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und der Nierenfunktion durchgeführt werden. Die Untersuchungen erfolgen während der Erhaltungstherapie im Abstand von vier Wochen. Somit fallen 13 Untersuchungen pro Jahr an (3).

Ciclosporin (Sandimmun Optoral® Weichkapseln)

Bei einer Therapie mit Sandimmun® Optoral Weichkapseln soll laut Fachinformation eine monatliche Kontrolle der Nierenfunktion stattfinden. Somit fallen während der Erhaltungstherapie 12 Untersuchungen an (4). Zudem muss der Blutdruck während der Therapie monatlich überwacht werden. Die Überwachung des Blutdruckes stellt keine berechnungsfähige Leistung dar, daher wird diese Behandlung nicht in der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt. Des Weiteren sollen Bilirubin und weitere leberbezogene Parameter und gegebenenfalls Kaliumwerte monatlich untersucht werden, sodass jeweils 12 Untersuchungen anfallen. Die Bestimmung der Kaliumwerte wird nur als Eventualposition gelistet (4).

Methotrexat (MTX HEXAL®, metex®, Methotrexat STADA®)

Bei einer Therapie mit Methotrexat Tabletten oder Fertigspritzen sollen laut Fachinformationen eine monatliche Messung des MTX-Blutspiegels und eine monatliche Beobachtung der Hydratation und Urinalkalisierung erfolgen. Zudem sollen ein Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten), eine Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und eine Messung der Nierenfunktion durchgeführt werden. Somit fallen während der Erhaltungstherapie jeweils 12 Untersuchungen an (6, 8, 9). Die Durchführung einer Leberbiopsie wird nur als Eventualposition gelistet

Des Weiteren findet im Versorgungsalltag häufig die Messung des aminoterminalen Prokollagen-III-Peptids (PIIINP) im Serum statt, da erhöhte Werte des Peptids auf eine mögliche Leberfibrose hinweisen könnten (23). Die GKV-Leistung wird in den Fachinformationen jedoch nicht genannt, sodass sie nicht aufgelistet und in den Berechnungen nicht berücksichtigt wird.

Phototherapie***Balneophototherapie z. B. Balneo-PUVA (Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 % + UV-A-Bestrahlung)***

Laut Fachinformation von Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 % werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgelistet. Da auch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden müssen, die aufgrund der UV-A-Bestrahlung entstehen, wurden zudem Informationen der S3-Leitlinie zur Balneo-PUVA als Quelle herangezogen (5, 24). Während der Therapie soll einmal jährlich das Integument auf das Vorliegen von Hautkrebs (Malignome, Präkanzerosen und dysplastischen Naevus-Zell-Naevi) untersucht werden. Diese Untersuchung wird auch nach Therapieende einmal jährlich empfohlen. Dies gilt auch für die anderen Formen der Balneophototherapie (5).

Orale PUVA (Meladinine® 10 mg Tabletten + UV-A-Bestrahlung)

Laut Fachinformation von Meladinine® 10 mg Tabletten soll während der Therapie das Integument auf das Vorliegen von Hautkrebs (Malignome, Präkanzerosen und dysplastischen Naevus-Zell-Naevi) untersucht werden (15). Diese Untersuchung wird einmal jährlich empfohlen. Zudem soll alle 6 Monate eine Urin- und Blutkontrolle erfolgen. Somit fallen jeweils zwei Untersuchungen jährlich an. Während einer oralen PUVA-Therapie empfiehlt sich eine monatliche, augenärztliche Kontrolluntersuchung. Somit fallen 12 Untersuchungen an (15). Da auch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden müssen, die aufgrund der UV-A-Bestrahlung entstehen, wurden zudem Informationen der S3-Leitlinie zur oralen PUVA als Quelle herangezogen.

NB UV-B-Bestrahlung

Zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden Informationen der S3-Leitlinie zur Schmalspektrum-Bestrahlung mit UV-B als Quelle herangezogen. Während der Therapie soll das Integument einmal jährlich auf das Vorliegen von Hautkrebs (Malignome, Präkanzerosen und dysplastischen Naevus-Zell-Naevi) untersucht werden (5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in €
Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten: Mikroskopische Differenzierung und Beurteilung aller korpuskulären Bestandteile (EBM: 32051)	0,40
Kontrolle der leberbezogenen Enzyme: SGOT (EBM: 32069)	0,25
SGPT (EBM: 32070)	0,25
Gamma-GT (EBM: 32071)	0,25
AP (EBM: 32068)	0,25
	Summe: 1,00
Kontrolle der Nierenfunktion: Serumkreatinin (Kreatinin, enzymatisch - EBM: 32067)	0,40
Protein im Urin (Gesamteiweiß im Liquor oder Harn - EBM: 32237)	6,30
Harnsediment (Mikroskopische Untersuchung des Harns auf morphologische Bestandteile – EBM: 32031)	0,25
	Summe: 6,95
Kontrolle der Nierenfunktion (eGFR): Quantitative Bestimmung von Cystatin C bei einer GFR von 40 bis 80 ml/(Minute/1,73 m ²) (berechnet nach der MDRD-Formel), sowie in begründeten Einzelfällen bei Sammelschwierigkeiten (EBM: 32463)	9,70

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in €
Bestimmung von Bilirubin und leberbezogenen Enzymen: Bilirubin (Bilirubin gesamt – EBM: 32058)	0,25
SGOT (EBM: 32069)	0,25
SGPT (EBM: 32070)	0,25
Gamma-GT (EBM: 32071)	0,25
AP (EBM: 32068)	0,25
	Summe: 1,25
Überwachung des Blutspiegels von MTX: Quantitative Bestimmung eines Arzneimittels in einem Körpermaterial mittels trägegebundener Reagenzien und apparativer Messung (EBM: 32055)	2,05
Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation: Orientierende Untersuchung (EBM: 32030)	0,50
Urinkontrolle: Orientierende Untersuchung (EBM: 32030)	0,50
Augenärztliche Untersuchung: Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr ^a (EBM: 06211)	13,25 (127 Punkte)
Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen: Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM: 01745)	22,33 (214 Punkte)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen der Arzneimittel entnommen (3, 4, 6, 25-28). Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei einer Balneo-PUVA, oralen PUVA oder NB-UV-B wurden aus der Fachinformation von Meladinine[®] Lösungskonzentrat 0,3 % bzw. Meladinine[®] 10 mg Tabletten oder aus der S3-Leitlinie entnommen (5, 12, 15). Die Kostangaben ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (Fassung vom 4. Quartal 2016) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (11) mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 10,44 Cent je Punkt für das Jahr 2016.

Die Kosten für die Untersuchungen nach den Behandlungen werden in Tabelle 3-20 zwar angegeben, aber in den folgenden Berechnungen nicht berücksichtigt, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann. Des Weiteren werden die Kosten für eventuell durchzuführende Untersuchungen (Eventualposition) mit angegeben, in den folgenden Berechnungen aber ebenfalls nicht berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Fumarsäureester (Fumaderm®)	Zielpopulation	Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten	4,80	348.585,60
	Zielpopulation	Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP)	13,00	944.086,00
	Zielpopulation	Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Protein im Urin, Harnsediment)	90,35	6.561.397,70
Summe Fumarsäureester			108,15	7.854.069,30
Ciclosporin (Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	Zielpopulation	Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin)	4,80	348.585,60
	Zielpopulation	Bestimmung von Bilirubin und leberbezogenen Parametern	15,00	1.089.330,00
Summe Ciclosporin			19,80	1.437.915,60
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung	6,00	435.732,00
	Zielpopulation	Messung des MTX-Blutspiegels	24,60	1.786.501,20
	Zielpopulation	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	4,80	348.585,60
	Zielpopulation	Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	15,00	1.089.330,00
	Zielpopulation	Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	116,40	8.453.200,80
Summe Methotrexat Tabletten			166,80	12.113.349,60

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Methotrexat (MTX HEXAL® Fertigspritze; metex® Fertigspritze, Methotrexat STADA® Fertigspritze)	Zielpopulation	Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung	6,00	435.732,00
	Zielpopulation	Messung des MTX-Blutspiegels	24,60	1.786.501,20
	Zielpopulation	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	4,80	348.585,60
	Zielpopulation	Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	15,00	1.089.330,00
	Zielpopulation	Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	116,40	8.453.200,80
Summe Methotrexat Fertigspritzen			166,80	12.113.349,60
Balneophototherapie ^a (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine® Lsg. + UV-A)	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchung	22,34	1.622.375,48
orale PUVA (Meladinine® Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	Urinkontrolle	1,00	72.622,00
	Zielpopulation	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	0,80	58.097,60
	Zielpopulation	Augenärztliche Untersuchung	159,12	11.555.612,64
	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchung	22,34	1.622.375,48
Summe orale PUVA			183,26	13.308.707,72
NB UV-B	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchung	22,34	1.622.375,48
a: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden zunächst die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Secukinumab und die zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet berechnet. Hierfür werden die Preise pro Fertigspritze oder Tablette mit der benötigten Anzahl an Fertigspritzen oder Tabletten pro Jahr multipliziert. Die Preisangaben wurden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr

Zu bewertendes Arzneimittel

Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Secukinumab

Wirkstoff	Packungs- inhalt (Anzahl Fertigspritzen oder -pens) ^a	Preis der Packung in €	Preis pro Fertigspritze oder -pen in €	benötigte Anzahl Fertigspritzen oder – pens/Jahr ^b	Arzneimittel- kosten pro Jahr und Patient in € [Anzahl x Preis pro Fertigspritze]
Secukinumab (Cosentyx [®])	3 x 2 x 150 mg	5.276,06	879,34	24	21.104,24 [24 x 879,34]
<p>a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-11). Die Preisangaben werden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.</p> <p>b: Die Angaben zur benötigten Anzahl Fertigspritzen oder -pens pro Jahr wurden aus den Dosierungsschemata und der Anzahl an Behandlungstagen aus Tabelle 3-7 hergeleitet.</p>					

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Fumarsäureester

Wirkstoff	Preis der Packung in €	Packungsinhalt (Anzahl Tabletten) ^a	Preis pro Tablette in €	Verbrauch Tabletten pro Jahr ^b	Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient in €
Fumarsäureester (Fumaderm [®])	546,52	200	2,73	365 - 2.190	996,45 – 5.978,70 [365 x 2,73 - 2.190 x 2,73]

a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-11). Die Preisangaben werden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.

b: Die Angaben zur benötigten Anzahl an Tabletten wurden in Abschnitt 3.3.1 hergeleitet.

Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Ciclosporin

Dosis/kg/Tag	Gesamtdosis pro Tag verabreicht ^a	Verbrauch Weichkapseln pro Tag	Verbrauch Weichkapseln pro Jahr	Preis pro Tablette in € ^b	Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient in €
5 mg (obere Spanne)	440 mg	4 x 100 mg 4 x 10 mg	1.460 à 100 mg 1.460 à 10 mg	3,83 0,47	6.278,00 [(1.460 x 3,83 = 5.591,80) + (1.460 x 0,47 = 686,20)]
2,5 mg (untere Spanne)	220 mg	2 x 100 mg 2 x 10 mg	730 à 100 mg 730 à 10 mg	3,83 0,47	3.139,00 [(730 x 3,83 = 2.795,90) + (730 x 0,47 = 343,10)]

a: Zur Herleitung der pro Tag verabreichten Gesamtdosis siehe Abschnitt 3.3.1.

b: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-11). Die Preisangaben werden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben. Die Angaben zur benötigten Anzahl an Tabletten wurden in Abschnitt 3.3.1 hergeleitet.

Tabelle 3-24: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Methotrexat-Tabletten

Dosis/ Tag	Verbrauch Tabletten pro Woche	Verbrauch Tabletten pro Jahr	Preis pro Tablette in € ^a	Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient in €
30 mg (obere Spanne)	2 x 15 mg	104 x 15 mg	1,86	193,44 [104 x 0,97]
7,5 mg (untere Spanne)	1 x 7,5 mg	52 x 7,5 mg	1,06	55,12 [52 x 1,06]

a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-11). Die Preisangaben werden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben. Die Angaben zur benötigten Anzahl an Tabletten wurden in Abschnitt 3.3.1 hergeleitet.

Tabelle 3-25: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Methotrexat-Fertigspritzen

Dosis/ Tag	Verbrauch Fertigspritzen pro Woche	Verbrauch Fertigspritzen pro Jahr	Preis pro Fertigspritze in € ^a	Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient in €
30 mg (obere Spanne)	1 x 30 mg	52 x 30 mg	39,70	2.064,40 [52 x 39,70]
7,5 mg (untere Spanne)	1 x 7,5 mg	52 x 7,5 mg	7,93	412,36 [52 x 7,93]

a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-11). Zur Vermeidung der Gabe von zwei oder mehr Fertigspritzen wurden jeweils die Spritzen mit der exakten Wirkstoffmenge (7,5 mg oder 30 mg) zur Berechnung herangezogen. Die Preisangaben werden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben. Die Angaben zur benötigten Anzahl an Tabletten wurden in Abschnitt 3.3.1 hergeleitet.

Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für die Phototherapien

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Behandlungstag		Kosten pro Behandlungszyklus [€]	Kosten pro Jahr [€]
	Kosten von Methoxsalen pro Behandlung [€]	Kosten der Bestrahlung pro Behandlung [€]		
Balneophototherapie ^a (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine [®] Lsg. + UV-A)	--	41,54	1.453,90 [35 x 41,54]	2.907,80 [70 x 41,54]
orale PUVA (Meladinine [®] Tbl. + UV-A)	5 Tbl. x 0,96 = 4,81	9,39	497,00 [35 x 14,20]	994,00 [70 x 14,20]
NB UV-B	--	5,74	200,90 [35 x 5,74]	401,80 [70 x 5,74]

a: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.

Zu den Kosten der beschriebenen Phototherapien kommen laut S3-Leitlinie auch weitere indirekte Kosten hinzu, wie z. B. häufige Fahrten zum Arzt, die in der Berechnung nicht berücksichtigt werden können. Aufgrund der häufigen Arztbesuche ist bei Berufstätigen zudem davon auszugehen, dass die Durchführung der Phototherapien in der Realität nur schwer umzusetzen ist.

Neben den beschriebenen Monotherapien können die zweckmäßigen Vergleichstherapien auch in Kombination mit anderen Therapien, wie z. B. topischen Therapien, verordnet werden. Diese werden in den Fachinformationen bzw. der S3-Leitlinie aber nicht empfohlen. Aufgrund der Vielzahl der unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten werden die Kosten nicht dargestellt, es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die beschriebenen Kosten dadurch steigen können.

Da nur ein Teil der Patienten mit den jeweiligen Therapien behandelt wird, ist davon auszugehen, dass die berechneten Kosten um ein Vielfaches überschätzt sind (siehe Angaben zu Versorgungsanteilen, Abschnitt 3.3.6).

Abschließend werden auf Basis der zuvor beschriebenen Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in der nachfolgenden Tabelle die Jahrestherapiekosten für die GKV dargestellt. Hierfür werden die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr mit der jeweiligen Summe der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen addiert (siehe Tabelle 3-20).

Tabelle 3-27 Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^c	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b,c}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab (Cosentyx [®])	Zielpopulation	21.104,24	1.532.632.117,28
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Fumarsäureester (Fumaderm [®])	Zielpopulation	1.104,60 – 6.086,85	80.218.261,20 – 442.039.220,70
Ciclosporin (Sandimmun Optoral [®] Weichkapseln)	Zielpopulation	3.158,80 – 6.297,80	229.398.373,60 – 457.358.831,60
Methotrexat (MTX HEXAL [®] Tabletten)	Zielpopulation	221,92 – 360,24	16.116.274,24 – 26.161.349,28
Methotrexat (MTX HEXAL [®] Fertigspritze; metex [®] Fertigspritze, Methotrexat STADA [®] Fertigspritze)	Zielpopulation	579,16 – 2.231,20	42.059.757,52 – 162.034.206,40
Balneophototherapie ^d (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine [®] Lsg. + UV-A)	Zielpopulation	2.930,14	212.792.627,08
orale PUVA (Meladinine [®] Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	1.177,26	85.494.975,72
NB UV-B	Zielpopulation	424,14	30.801.895,08
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3 Tabelle 3-4 sowie Abschnitt 3.2.5 Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt wurde der Mittelwert der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation zugrunde gelegt (72.622)</p> <p>c: Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen addiert.</p> <p>d: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Für die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen wird auf die Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 Bezug genommen.

Die geschätzte Anzahl von der GKV zu versorgender Patienten innerhalb des Anwendungsgebietes, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, wurde in Abschnitt 3.2.4 mit 72.622 Patienten (Spanne: 19.800 bis 137.333) bestimmt.

Basierend auf einer GKV-Routinedatenanalyse ergibt sich ein Versorgungsanteil von 4,1 % in der GKV-Population (29). Demnach ist von ca. 2.978 Patienten (Spanne: 812 bis 5.631) in der GKV auszugehen, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets behandelt werden.

Eine Befragung von niedergelassenen Dermatologen ergab eine Unterversorgung der Patienten mit systemischen Therapien, was auf Unsicherheiten bei der Verordnung systemischer Medikamente zurückzuführen ist (5). Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass neben Secukinumab auch die anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien als Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Deswegen ist davon auszugehen, dass die Anzahl der in der Realität behandelten Patienten mit Secukinumab wesentlich kleiner ist als die Zielpopulation.

In der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers ist zudem ein Spektrum an seit mehr als 20 Jahren (Phototherapien sogar mehr als 50 Jahre) etablierten Therapien verfügbar, mit denen die Ärzte schon lange Erfahrung haben. Daher ist mittelfristig von einer geringen Marktdurchdringung in dieser Population auszugehen. Zudem zeigte eine Querschnittsstudie, dass Dermatologen die Verordnung von Biologika-Therapien aufgrund der hohen Kosten häufig vermeiden (30).

Patientengruppen mit Kontraindikation

Basierend auf der Fachinformation für Deutschland (2) sind Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff Secukinumab oder einen der sonstigen Bestandteile oder mit einer klinisch relevanten, aktiven Infektion (z. B. eine aktive Tuberkulose) kontraindiziert.

Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor, sodass eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation nicht vorgenommen werden kann.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Secukinumab im Versorgungsalltag lassen sich aus einer laufenden Beobachtungsstudie abschätzen. In dieser zeigt sich eine Abbruchrate von 7,1 % bei mit Secukinumab behandelten Patienten (31).

Die Abbruchraten aus den klinischen Phase-III-Studien FIXTURE, ERASURE, CLEAR und PRIME betragen, 11,3 %, 12,2 %, 2,4 % und 5,7 % (18, 20) (Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.2.2). Eine Übertragung dieser Daten auf den realen Versorgungsalltag erscheint jedoch nicht sinnvoll, da Patienten in klinischen Studien die Teilnahme jederzeit aus verschiedenen Gründen beenden können. Zudem sind im Versorgungsalltag Abbrüche aufgrund eines fehlenden Ansprechens zu erwarten. Daher werden diese Studiendaten zu Therapieabbrüchen in den folgenden Berechnungen nicht weiter berücksichtigt.

Patientenpräferenz

Bei einer Befragung von Plaque-Psoriasis-Patienten zu patientenrelevanten Therapiezielen und -nutzen mittels Patient Benefit Index waren die zwei wichtigsten Punkte „von allen Hautveränderungen geheilt zu sein“ (ziemlich bzw. sehr wichtig für 90,3 % der Patienten) und „eine schnellere Verbesserung der Haut zu erfahren“ (ziemlich bzw. sehr wichtig für 87,6 % der Patienten) (32, 33). Ergebnisse der FIXTURE-Studie zeigen, dass 54,2 % Patienten bei einer Therapie mit Secukinumab bereits nach drei Monaten (Woche 12) fast vollständige Symptombefreiheit (PASI 90 Response) erlangten (2). Diese Ergebnisse werden auch von der CLEAR-Studie unterstützt, in der 57,4 % der Patienten eine PASI 90 Response zu Woche 16 zeigten (18, 20). Zudem zeigte Secukinumab in der Studie eine sehr schnelle Wirksamkeit (Zeit bis zum Erreichen einer PASI 90 Response nach zwei Wochen). Es kann somit von einer Präferenz der Patienten für Secukinumab ausgegangen werden.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung mit konventionell systemischen Therapien und Biologika erfolgt sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich. Angesichts der üblichen Symptomatik der Plaque-Psoriasis wird davon ausgegangen, dass die Behandlung überwiegend ambulant erfolgt.

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

Die Therapiekosten für den Abschnitt 3.3.4 wurden für alle Patienten berechnet, die voraussichtlich mit Secukinumab behandelt werden könnten. Da jedoch aufgrund der Verfügbarkeit weiterer etablierter Therapien, insbesondere der Biologika, davon auszugehen ist, dass nur ein Teil dieser Patienten mit Secukinumab behandelt wird, sind die in Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten wesentlich höher als in der Versorgungsrealität zu erwarten.

Auf Basis des geschätzten Anteils von Secukinumab-Patienten an den erwarteten behandelten Patienten werden mittelfristig folgende Jahrestherapiekosten für Secukinumab erwartet:

Tabelle 3-28: Erwartete Jahrestherapiekosten für die GKV in 5 Jahren

Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt	Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt für die erwartete Secukinumab-Patientenanzahl in 5 Jahren
1.532.632.117,28	4,1 % der gesamten Jahrestherapiekosten = 62.837.916,81
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zur Berechnung der Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe = 72.622 (Tabelle 3-4).	

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Verbrauch der Arzneimittel basieren auf Informationen aus den jeweiligen Fachinformationen, der S3-Leitlinie sowie dem G-BA-Beschluss über die Änderung einer Arzneimittelrichtlinie zu Secukinumab (34). Die Verbrauchsangaben wurden der ATC-Klassifikation aus der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland für das Jahr 2016 entnommen (16).

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten (Abschnitte 3.3.3 bis 3.3.5) sind die Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe online (Abrufdatum: 08. Dezember 2016). Zudem wurden die gesetzlich geforderten Rabatte berücksichtigt, um die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten zu berechnen.

Die Kostenangaben für Gebührenordnungspositionen ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (Fassung vom 4. Quartal 2016) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (11) mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 10,44 Cent je Punkt für das Jahr 2016.

Annahmen zur Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils für Secukinumab in der Zielindikation beruhen auf Novartis-internen Annahmen und Marktforschungsdaten.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab 2015.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® (Stand: 04/2016). 2016.
3. biogen idec GmbH. Fachinformation Fumaderm® initial und Fumaderm® (Stand: 01/2016). 2016.
4. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Sandimmun® Optoral Weichkapseln (Stand: 06/2015). 2015.
5. Nast AB, W.-H.; Mrowietz,U.; Ockenfels,H.-M.; Philipp,S.; Reich,K.; Rosenbach,T.; Sammain, A.; Schlaeger,M.; Sebastian,M.; Sterry,W.; Streit,V.; Augustin,M.; Erdmann,R.; Klaus,J.; Koza,J.; Müller,S.; Orzechowski,H.-D.; Rosumeck,S.; Schmid-Ott,G.; Weberschock,T.; Rzany,B. Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. 2011.
6. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten (Stand: 04/2015). 2015.
7. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® 25 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze (Stand: 06/2015). 2015.
8. Medac GmbH. Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze (Stand: 02/2016). 2016.
9. Stada Arzneimittel AG. Fachinformation Methotrexat STADA 25 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 11/2015). 2015.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Balneophototherapie - Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses". Bundesanzeiger 2008. S. 1950.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 2015.
12. Galderma Laboratorium GmbH. Fachinformation Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3% (Stand: 11/2014). 2014.
13. Ochsendorf F. Licht- und Strahlentherapie - Dermatologische Therapie mit UV-A, UV-B, hochdosiertem UV-A1 und PUVA. 2003.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2015.

15. Galderma Laboratorium GmbH. Fachinformation Meladinine® 10 mg Tabletten (Stand: 11/2014). 2014.
16. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2016.
17. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. Journal of the German Society of Dermatology: JDDG. 2014;12(1):48-57.
18. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. The New England journal of medicine. 2014;371(4):326-38.
19. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, Toth D, Morita A, Balki SA, et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). Journal of the American Academy of Dermatology. 2015;73(1):27-36. e1.
20. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Secukinumab (Cosentyx®), Modul 4 A. 2015.
21. Lauer-Fischer. WEBAPO® InfoSystem LAUER-steuer Kompetenz Online 2016. [Stand: 01.12.2016]. Abrufbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
22. GKV-Spitzenverband. Festbetragarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. 2015.
23. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft - Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. 2011.
24. EDF in cooperation with EADV and IPC. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. 2015.
25. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 25 mg Fertigspritze (Stand: 04/2016). 2014.
26. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® (Stand: 06/2016). 2016.
27. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Immunosporin® Weichkapseln (Stand: 07/2015). 2015.
28. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Remicade® (Stand: 06/2016). 2016.
29. Elsevier. Der Einsatz von Secukinumab bei Patienten mit Psoriasis in Deutschland. Eine retrospektive deskriptive Analyse auf Basis von GKV-Routinedaten. Zusatzanalyse zur Vorbehandlung der Patienten (EHA-2016-1084)-Update Q4. 2016.

30. Nast A, Mrowietz U, Kragballe K, de Jong EM, Puig L, Reich K, et al. Barriers to the prescription of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis--a multinational cross-sectional study. *Archives of dermatological research*. 2013;305(10):899-907.
31. Novartis Pharma GmbH. Zwischenauswertung der nicht-interventionellen Studie PROSPECT: Vorzeitiger Behandlungsabbruch zum Stichtag 31.08.2016. 2016.
32. von Usslar K. Entwicklung der Items für den Fragebogen "Patient Benefit Index 2.0" zu patientenrelevanten Therapiezielen und -nutzen. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg. Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen. 2012.
33. Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J and Radtke M. Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. 2014.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. 2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation (Stand: 04/2016) und der Gebrauchsinformation von Cosentyx[®] entnommen (1, 2).

Anforderungen an die Diagnostik

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

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

Cosentyx[®] ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der zugelassenen Indikationen erfahren ist. Besondere Anforderungen an die Qualifikation des weiteren medizinischen Personals bestehen nicht.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Cosentyx[®] ist im Kühlschrank bei 2°C bis 8°C originalverpackt und lichtgeschützt zu lagern und darf nicht eingefroren werden. Die Fertigspritze bzw. der Fertigen sind 18 Monate haltbar. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung, für die Cosentyx[®] zugelassen ist, handelt es sich bei der Therapiedauer um eine Langzeittherapie.

Cosentyx[®] ist als subkutane Injektion anzuwenden. Wenn möglich sollte die Injektion nicht in betroffene Hautpartien durchgeführt werden.

Cosentyx[®] wird in Deutschland als Fertigspritze oder Fertigen geliefert und ist nur zur Einmalinjektion vorgesehen. Anweisungen zur korrekten Injektion sind in der Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt.

Patienten können sich die Injektionen mit der Fertigspritze oder dem Fertigpen selbst verabreichen, wenn sie von ihrem Arzt, medizinischem Fachpersonal oder ihrem Apotheker ausreichend geschult wurden und der Arzt eine Selbstinjektion für angebracht hält. Der Arzt sollte jedoch eine angemessene Beobachtung der Patienten sicherstellen. Die Patienten sollten angewiesen werden, die gesamte Menge an Cosentyx[®] entsprechend den Hinweisen in der Packungsbeilage zu injizieren. Anweisungen zur Verabreichung einer Injektion durch den Patienten sind in der Gebrauchsinformation aufgeführt.

Patienten, die eine Dosis ausgelassen haben, sollten die nächste Cosentyx[®]-Dosis sobald wie möglich injizieren und den Zeitpunkt der weiteren Injektionen mit ihrem behandelnden Arzt besprechen.

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, die in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Cosentyx[®] genannt werden.

Eine klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose).

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Infektionen

Cosentyx[®] kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx[®] Infektionen beobachtet. Dabei handelte es sich überwiegend um leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege, z. B. Nasopharyngitis. Ein Absetzen der Behandlung war nicht erforderlich.

Bedingt durch den Wirkmechanismus von Cosentyx[®] wurden in den klinischen Psoriasis-Studien nicht-schwerwiegende mukokutane Candida-Infektionen unter Secukinumab häufiger berichtet als unter Placebo (3,55 pro 100 Patientenjahre für 300 mg Secukinumab verglichen mit 1,00 pro 100 Patientenjahre für Placebo).

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte sollte Cosentyx[®] mit Vorsicht angewendet werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome einer möglichen Infektion auftreten. Sollte sich bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion entwickeln, ist der Patient engmaschig zu beobachten, und die Behandlung mit Cosentyx[®] sollte bis zum Abklingen der Infektion unterbrochen werden.

Liegt die Diagnose einer aktiven Tuberkulose vor, sollte Cosentyx[®] nicht verabreicht werden. Bei Vorliegen einer latenten Tuberkulose ist vor Beginn einer Behandlung mit Cosentyx[®] eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.

Morbus Crohn

Die Verschreibung von Cosentyx[®] bei Patienten mit Morbus Crohn sollte vorsichtig erfolgen, da in klinischen Studien sowohl unter Cosentyx[®] als auch unter Placebo Exazerbationen des Morbus Crohn beobachtet wurden, die in einigen Fällen schwerwiegend waren. Patienten, die mit Cosentyx[®] behandelt werden und an Morbus Crohn leiden, sollten engmaschig überwacht werden.

Hypersensitivitätsreaktionen

In klinischen Studien wurden seltene Fälle von anaphylaktischen Reaktionen bei Patienten beobachtet, die Cosentyx[®] erhalten haben. Bei anaphylaktischen oder schwerwiegenden allergischen Reaktionen sollte die Behandlung mit Cosentyx[®] sofort abgebrochen werden und eine geeignete Therapie initiiert werden.

Weiterhin sind bei der Anwendung von Cosentyx[®] folgende Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten

Die Kappen der Cosentyx[®]-Fertigspritze bzw. des Fertigpens enthalten ein Latex-Derivat und die Sicherheit bei der Anwendung bei Latex-sensitiven Patienten wurde in keiner Studie untersucht. Eine Hypersensitivitätsreaktion kann daher nicht ausgeschlossen werden.

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

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Es liegen keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre) ist keine generelle Dosisanpassung erforderlich.

Cosentyx[®] wurde bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Es können daher keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und für mindestens 20 Wochen nach der Behandlung mit Cosentyx[®] eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Zur Anwendung von Cosentyx[®] bei schwangeren Frauen gibt es keine ausreichenden Daten. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cosentyx[®] in der Schwangerschaft vermieden werden.

Ein Risiko durch die Verabreichung von Cosentyx[®] während des Stillens kann für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der Möglichkeit von unerwünschten Reaktionen bei gestillten Kindern, muss die Entscheidung, ob das Stillen während und bis zu 20 Wochen nach der Behandlung eingestellt wird oder die Cosentyx[®]-Therapie abgebrochen wird, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Cosentyx[®]-Therapie für die Frau getroffen werden.

Ein Effekt von Cosentyx[®] auf die menschliche Fruchtbarkeit wurde nicht untersucht.

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Im Falle einer Überdosierung werden eine engmaschige Überwachung des Patienten bezüglich unerwünschter Reaktionen oder Effekte und die Einleitung einer geeigneten symptomatischen Therapie empfohlen.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Während einer Behandlung mit Cosentyx[®] sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx[®] in Kombination mit Immunsuppressiva (einschließlich Biologika) oder einer Phototherapie wurden in Psoriasis-Studien nicht untersucht.

Ein klinisch relevanter Effekt auf CYP450-Substrate mit engem therapeutischem Index, bei denen die Dosis individuell angepasst wird, kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Initiierung einer Cosentyx[®]-Therapie bei Patienten, die mit derartigen Arzneimitteln behandelt werden, sollte ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.

Es wurden keine Interaktionen von Cosentyx[®] mit Methotrexat und/oder Kortikosteroiden in Arthritis-Studien (inklusive in Patienten mit PsA und AS) beobachtet.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Patientenpopulation.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Cosentyx[®] ist verschreibungspflichtig (3).

Cosentyx[®] ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der zugelassenen Indikationen erfahren ist (3).

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Für Cosentyx[®] liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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

Nicht zutreffend, da für Cosentyx[®] kein Annex IV des EPAR vorliegt.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU Safety Risk Management Plan beschrieben (4).

Spezifische Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Cosentyx[®] in Bezug auf die im RMP genannten Sicherheitsaspekte sind in die Fachinformation aufzunehmen (Abschnitt 3.4.1). Die relevanten Abschnitte sind in Tabelle 3-29 aufgeführt.

Tabelle 3-29: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Wichtige identifizierte Risiken		
Infektionen und Infestationen	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose; siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung <u>Infektionen</u> Cosentyx[®] kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx[®] Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dabei handelte es sich überwiegend um leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege, z. B. Nasopharyngitis. Ein Absetzen der Behandlung war nicht erforderlich.</p> <p>Bedingt durch den Wirkmechanismus von Cosentyx[®] wurden in den klinischen Psoriasis-Studien nicht-schwerwiegende mukokutane Candida-Infektionen unter Secukinumab häufiger berichtet als unter Placebo (3,55 pro 100 Patientenjahre für 300 mg Secukinumab verglichen mit 1,00 pro 100 Patientenjahre für Placebo) (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte sollte Cosentyx[®] mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome einer möglichen Infektion auftreten. Sollte sich bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion entwickeln, ist der Patient engmaschig zu beobachten, und die Behandlung mit Cosentyx[®] sollte bis zum Abklingen der Infektion unterbrochen werden.</p> <p>In klinischen Studien wurde keine erhöhte Anfälligkeit für Tuberkulose festgestellt. Cosentyx[®] sollte bei Patienten mit aktiver Tuberkulose jedoch nicht angewendet werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist vor Beginn einer Behandlung mit Cosentyx[®] eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen <u>Infektionen</u> In den placebokontrollierten Phasen der klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis (Behandlung von insgesamt 1.382 Patienten mit Cosentyx[®] und 694 Patienten mit Placebo über bis zu 12 Wochen) wurde bei 28,7 % der Patienten unter Cosentyx[®] gegenüber 18,9 % der Patienten unter Placebo über Infektionen berichtet.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>Bei den meisten Infektionen handelte es sich um nicht-schwerwiegende und leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege wie Nasopharyngitis, die kein Absetzen der Behandlung erforderten. Es wurde eine Zunahme von mukosalen oder kutanen Candidosen verzeichnet, was in Einklang mit dem Wirkmechanismus steht, doch handelte es sich um leichte bis mittelschwere, nicht-schwerwiegende Fälle, die auf eine Standardbehandlung ansprachen und kein Absetzen der Behandlung erforderten. Schwerwiegende Infektionen traten bei 0,14 % der Patienten unter Cosentyx[®] und bei 0,3 % der Patienten unter Placebo auf (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Über die gesamte Behandlungsphase hinweg (insgesamt 3.430 mit Cosentyx[®] behandelte Patienten, die meisten von ihnen über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen) wurde bei 47,5 % der Patienten unter Cosentyx[®] über Infektionen berichtet (0,9 pro Patientenbeobachtungsjahr). Schwerwiegende Infektionen traten bei 1,2 % der Patienten unter Cosentyx[®] auf (0,015 pro Patientenbeobachtungsjahr).</p> <p>Die in klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis und ankylosierenden Spondylitis beobachteten Infektionsraten waren vergleichbar mit denen, die in den Studien zur Psoriasis beobachtet wurden.</p>
Neutropenie	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Neutropenie</u></p> <p>Neutropenie wurde in klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis mit Secukinumab häufiger beobachtet als mit Placebo, aber die meisten Fälle waren mild, vorübergehend und reversibel. Eine Neutropenie $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE Grad 3) wurde bei 18 von 3.430 (0,5 %) Patienten unter Secukinumab berichtet, in 15 von 18 Fällen ohne Dosis-Abhängigkeit und zeitlichen Zusammenhang zu Infektionen. Es gab keine Berichte von schwereren Neutropenie-Fällen. In den übrigen 3 Fällen wurden nicht schwerwiegende Infektionen berichtet, die erwartungsgemäß auf Standardversorgung ansprachen und kein Absetzen von Cosentyx[®] erforderten.</p> <p>Die Häufigkeit des Auftretens von Neutropenie bei Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis ist vergleichbar mit der bei Psoriasis.</p> <p>In seltenen Fällen wurde das Auftreten einer Neutropenie $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE-Grad 4) berichtet.</p>
Hypersensitivität	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen</p> <p>Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
	nahmen erforderlich	<p>Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u></p> <p>In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx® in seltenen Fällen anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Falls es zu anaphylaktischen oder sonstigen schwerwiegenden allergischen Reaktionen kommt, sollte die Behandlung mit Cosentyx® sofort beendet und geeignete Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u></p> <p>In klinischen Studien wurden Urtikaria sowie seltene Fälle von anaphylaktischen Reaktionen gegen Cosentyx® beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.4).</p>
Wichtige potenzielle Risiken		
Maligne und unspezifizierte Tumore	Für Patienten mit einer Secukinumab-Behandlung sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich. Standard of care Maßnahmen sind adäquat	keine Angaben
Major Adverse Cardiac Events	Für Patienten mit einer Secukinumab-Behandlung sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich. Standard of care Maßnahmen sind adäquat	keine Angaben
Immunogenität	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Immunogenität</u></p> <p>In klinischen Studien zur Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierenden Spondylitis ist es bei weniger als 1 % der mit Cosentyx® behandelten Patienten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 52 Wochen zur Entwicklung von Antikörpern gegen Secukinumab gekommen. Bei etwa der Hälfte der unter Behandlung aufgetretenen Antikörper gegen den Wirkstoff handelte es sich um neutralisierende Antikörper. Dies ging jedoch nicht mit einem Wirkungsverlust oder pharmakokinetischen Anomalien einher.</p>
Morbus Crohn	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung</p> <p><u>Morbus Crohn</u></p> <p>Die Verschreibung von Cosentyx® bei Patienten mit Morbus Crohn sollte vorsichtig erfolgen, da in klinischen Studien sowohl unter Cosentyx® als auch unter Placebo Exazerbationen des Morbus Crohn beobachtet wurden,</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
	nahmen erforderlich	die in einigen Fällen schwerwiegend waren. Patienten, die mit Cosentyx® behandelt werden und an Morbus Crohn leiden, sollten engmaschig überwacht werden.
Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben
Interaktionen mit Lebendimpfstoffen	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung</p> <p><u>Impfungen</u></p> <p>Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Cosentyx® angewendet werden.</p> <p>Patienten unter Behandlung mit Cosentyx® können gleichzeitig mit inaktivierten Impfstoffen oder Totimpfstoffen geimpft werden. In einer Studie war nach Meningokokken-Impfung und Impfung mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff ein ähnlicher Anteil von mit 150 mg Secukinumab bzw. mit Placebo behandelten gesunden Probanden in der Lage, eine angemessene Immunantwort in Form eines mindestens vierfachen Anstiegs der Antikörpertiter gegen die Meningokokken- und Influenza-Impfstoffe aufzubauen. Die Daten deuten darauf hin, dass Cosentyx® die humorale Immunantwort auf die Meningokokken- bzw. Influenza-Impfstoffe nicht unterdrückt.</p> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p>Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Cosentyx® angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).</p>
Wichtige fehlende Informationen		
Fetale Exposition in utero	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Secukinumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cosentyx® in der Schwangerschaft vermieden werden.</p>
Langzeit-Sicherheitsdaten	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig. Routine-Risikominimierung (Standard of care für die Zielpopu-	keine Angaben

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
	lation) ist ausreichend	
Langzeit-Wirksamkeitsdaten	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig. Routine-Risikominimierung (Standard of care für die Zielpopulation) ist ausreichend	keine Angaben
Anwendung in pädiatrischen Patienten	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete <u>Plaque-Psoriasis</u> Cosentyx® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. <u>Psoriasis-Arthritis (PsA)</u> Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (siehe Abschnitt 5.1). <u>Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew)</u> Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.
Patienten mit schwerer eingeschränkter Leberfunktion	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben
Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben
Patienten mit schweren Herzkrankheiten oder unkontrolliertem Bluthochdruck	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben

Die Informationsbereitstellung über Sicherheitsbedenken und die Maßnahmen zur Reduktion stellen für Ärzte und/oder Patienten ein wichtiges Instrument der Risikominimierung dar. Für Cosentyx® beinhaltet die Informationsbereitstellung Informationen, die in die Fachinformation aufgenommen wurden und in der Packungsbeilage enthalten sind (Routine-Risikominimierung).

Des Weiteren wird in der Fachinformation dargestellt, dass Cosentyx[®] der Verschreibungspflicht unterliegt, was auch als übergeordnete risikominimierende Maßnahme im RMP vermerkt ist.

Bei allen oben genannten Risiken werden Routinepharmakovigilanzaktivitäten durchgeführt. Diese Aktivitäten von Novartis beinhalten die regelmäßige Überprüfung von Spontanberichten und Fallberichten, regelmäßige Erstellung von Berichten für die Gesundheitsbehörden, regelmäßige automatisierte Suche nach bestimmten Ereignissen und Veränderungen hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad, formale Überprüfung des Sicherheitsprofils des Medikaments, Auswertung relevanter Literatur und Information aus externen Quellen – auch externen Sicherheitsdatenbanken – zu Wettbewerberprodukten oder Klasseneffekten und Auswertung relevanter epidemiologischer Erkenntnisse.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen (2).

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuelle Fachinformation zu Cosentyx® (Stand: 04/2016) (1, 2), der EPAR inklusive Annex I und IIb (3) und der EU Risk-Management-Plan (Stand: 10/2015) (4) verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Stand: 01/2015). 2015.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx[®] (Stand: 04/2016). 2016.
3. European Medicines Agency. EPAR - Cosentyx[®]. 2014.
4. Novartis Europharm Limited. EU Safety Risk Management Plan (Stand: 01/2015). 2015