

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixekizumab (Taltz[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 B

Erwachsene 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.

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

Stand: 24.02.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
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.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	77
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	90
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	93

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapien für die Teilanwendungsgebiete A und B	10
Tabelle 3-2: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien durch den G-BA	12
Tabelle 3-3: Herleitung der 1-Jahresprävalenz erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in Deutschland	39
Tabelle 3-4: Inzidenz der Psoriasis in verschiedenen europäischen Ländern	42
Tabelle 3-5: Fünf-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Patienten ≥ 18 Jahre	43
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B durch den pU	45
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	46
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-12: Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	65
Tabelle 3-13: Berechnung der DDD des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	65
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	66
Tabelle 3-15: Kosten von Ixekizumab für die GKV	67
Tabelle 3-16: Kosten von Adalimumab für die GKV	67
Tabelle 3-17: Kosten von Infliximab für die GKV	68
Tabelle 3-18: Kosten von Ustekinumab für die GKV	68
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	73
Tabelle 3-21: 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 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	77

Tabelle 3-23: Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien 87
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung 91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der an der Pathogenese der Psoriasis beteiligten Zelltypen und Botenstoffe.	16
Abbildung 3-2: Modellhafte Darstellung des Zusammenspiels von Umweltfaktoren, genetischer Prädisposition und Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems für die Entstehung der Psoriasis.	18
Abbildung 3-3: Ausschnitte von Patientenbildern mit Befall der Kopfhaut (links oben), des Nackens/Rückens (rechts oben), des Rückens (links unten) und der Knie (rechts unten).	20
Abbildung 3-4: Ausschnitte von Patientenbildern mit Befall der Nägel.	21
Abbildung 3-5: Beurteilung der Haut-Effloreszenzen nach Ausprägung der Rötung, Schichtdicke und Schuppung.	25
Abbildung 3-6: Therapieziele bei der Behandlung der Psoriasis gemäß aktueller S3-Leitlinie.	28
Abbildung 3-7: Graphische Zusammenfassung des Behandlungsalgorithmus für Patienten mit Psoriasis.	29
Abbildung 3-8: Anteil der Patienten mit DLQI (0,1) in Woche 12 getrennt nach Reduktion des PASI in der pivotalen UNCOVER-3 Studie.	32
Abbildung 3-9: Therapieoptionen und die Weiterentwicklung der realistisch erreichbaren Behandlungsziele über die Zeit.	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CYP450	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DEFB4	Defensin, Beta 4A
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
$\gamma\delta$ -T-Zellen	gamma-delta-T-Zellen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPRD	General Practice Research Database
HBc	Hepatitis B Kernantigen (Core)
HBs	Hepatitis B Oberflächenantigen (Surface)
HBV	Hepatitis B Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
IFN	Interferon
IL	Interleukin
ILC3	Typ 3 Lymphoidzelle
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
NB	Schmalband (Narrow band)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PASI	Psoriasis Area and Severity Index

PDE-4-Inhibitor	Phosphodiesterase-4-Hemmer
PsA	Psoriasis Arthritis
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A Licht
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
T _C	Zytotoxische T-Zelle
T _H	T-Helferzelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
UV-A	Ultraviolett A Licht
UV-B	Ultraviolett B Licht
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Ixekizumab (Taltz[®]) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1].

Basierend auf der von der Europäischen Kommission zugelassenen Indikation für Ixekizumab hat der pU die Zielpopulation für die vorliegende Frühe Nutzenbewertung in zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt (Teilanwendungsgebiete A und B), um die jeweils entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zu bestimmen.

Zur besseren Unterscheidbarkeit wird im Dossier-Text zwischen Indikation (gemäß Zulassung bzw. Fachinformation) und Teilanwendungsgebiet (Teilpopulation der Indikation mit entsprechender ZVT) differenziert.

Die Zielpopulation der Indikation wurde in folgende zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt:

- Teilanwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.
- Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene 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.

Die Teilanwendungsgebiete A und B und die entsprechenden ZVT sind in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapien für die Teilanwendungsgebiete A und B

Kodierung	Teilanwendungsgebiet ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.	Fumarsäureester und Methotrexat
B	Erwachsene 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.	Ustekinumab

^a Die Indikation gemäß Fachinformation wurde für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie in zwei Teilanwendungsgebiete untergliedert (Kodierung als A und B).
Schwarz gedruckt ist das Teilanwendungsgebiet B und die zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie, welche im vorliegenden Modul 3B und in Modul 4B beschrieben werden.

- Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind (**Kodierung A**), wurden vom pU für die Frühe Nutzenbewertung Fumarsäureester und Methotrexat als zweckmäßige Vergleichstherapien gewählt.
- **Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Kodierung B), wurde vom pU für die Frühe Nutzenbewertung Ustekinumab als ZVT gewählt.**

Modul 3A beschreibt die Begründung für die Wahl der ZVT, die Behandlungsoptionen, den therapeutischen Bedarf, die Anzahl der Patienten und Kosten der Therapie bezogen auf das Teilanwendungsgebiet A, das **vorliegende Modul 3B beschreibt diese bezogen auf das Teilanwendungsgebiet B.**

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).

Am 7. Mai 2015 fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung: 2015-B-023) gemäß §8 Abs. 1 AM NutzenV zwischen dem pU und dem G-BA statt. Das Ergebnis des

Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 8. Juni 2015 festgehalten [2].

Ein zentraler Aspekt des Beratungsgesprächs war die Bestimmung der ZVT, welche vom pU für zwei optionale Indikationswortlaute beim G-BA angefragt wurde, da zu diesem Zeitpunkt der endgültige Zulassungstext noch nicht vorlag:

1) erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind;

2) erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

Im Verlauf des europäischen Zulassungsverfahrens für Ixekizumab verständigte sich der pU mit dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) auf die Indikation, erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen‘:

Aufgrund der hohen Wirksamkeit und des günstigen Sicherheitsprofils erhielt Ixekizumab die Zulassung für die Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, und zwar unabhängig davon, ob die Patienten zuvor eine andere systemische Therapie erhalten haben. Zusätzlich wurde aus dem Indikationstext der Option 1 (siehe oberer Absatz) die Eignung bzw. Behandlungsoption für eine Phototherapie gestrichen. Dies erfolgte auf Nachfrage des Rapporteurs und in Übereinkunft mit dem pU, um hervorzuheben, dass systemische Therapien einschließlich Biologika im Behandlungsalgorithmus üblicherweise nicht vor einer Phototherapie anzusiedeln sind.

Die Festlegung der ZVT nach Teilanwendungsgebiet durch den G-BA für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist gemäß Niederschrift vom 8. Juni 2015 und einer Aktualisierung in Folge einer Neubewertung am 17. Mai 2016 in Tabelle 3-2 zusammengefasst [2, 3].

Tabelle 3-2: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien durch den G-BA

Teilanwendungsgebiet gemäß Wortlaut aus dem Beratungsgespräch vom 7. Mai 2015, der Niederschrift vom 8. Juni 2015 und der Aktualisierung aufgrund einer Neubewertung am 17. Mai 2016	Zweckmäßige Vergleichstherapie nach G-BA (Niederschrift vom 8. Juni 2015 und Aktualisierung aufgrund einer Neubewertung am 17. Mai 2016)
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, Schmalband-UV-B [311 nm]) unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie 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.	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab.
<p>PUVA: Psoralen und Ultraviolett A Licht; UV-B: Ultraviolett B Licht.</p> <p>Schwarz gedrucktes Teilanwendungsgebiet und zweckmäßige Vergleichstherapie nach G-BA entspricht der Kodierung B in Tabelle 3-1.</p>	

Hinsichtlich der ZVT für Patienten im **Teilanwendungsgebiet B** (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt) ist die Verknüpfung ‚oder‘ so zu interpretieren, dass der Vergleich von Ixekizumab entweder gegenüber Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab erfolgen kann.

Für das **Teilanwendungsgebiet B** folgte der pU bei der Wahl von Ustekinumab als ZVT der Festlegung des G-BA.

Ustekinumab wurde als aktiver Komparator gewählt, da dieser Antikörper in Deutschland häufig eingesetzt wird, er ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil aufweist und vergleichbar zu Ixekizumab subkutan verabreicht wird [4, 5].

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 verwendeten Informationen wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA sowie der Neubewertung der ZVT durch den G-BA, den relevanten Fachinformationen und der nationalen S3-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) entnommen.

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. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz[®] [online]. Stand: 10.2016 [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015 B 023 - Ixekizumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis. Stand: 05.2015. 2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2015-B-023: Ixekizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Stand: 05.2016. 2016.
4. Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U., Ockenfels, H. M., Philipp, S. et al. Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris - Update 2011 [online]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf [Zugriff: 24.07.2016]. 2011.
5. PsoBest. Aktuelle Einschlusszahlen. [online]. Stand: 20.09.2016. URL: <https://www.psobest.de/einschlusszahlen/> [Zugriff: 20.09.2016]. 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.

Einleitung

Psoriasis ist eine multifaktoriell-bedingte, chronisch verlaufende, systemisch-entzündliche Hauterkrankung. Von den verschiedenen Formen der Psoriasis tritt die Plaque-Psoriasis mit ca. 90% am häufigsten auf. Phänotypisch ist die Plaque-Psoriasis durch gerötete, erhabene Papeln und Plaques mit einer grobzelligen, silbrig glänzenden Schuppung charakterisiert. Diese sind häufig an den Streckseiten der Extremitäten und auf der Kopfhaut, aber auch an Handrücken, am tiefen Rücken/Gesäß sowie Knie und im Genitalbereich zu beobachten.

Sofern nicht anders spezifiziert, wird in den folgenden Abschnitten aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Begriff Psoriasis anstelle von Plaque-Psoriasis verwendet.

Neben den charakteristischen morphologischen Veränderungen der Haut und den damit einhergehenden, krankheitsspezifischen Symptomen, wie Juckreiz oder Hautschmerzen, weisen Patienten mit Psoriasis ein erhöhtes Risiko für eine psoriatische Gelenkbeteiligung (Psoriasis Arthritis [PsA]) und andere Begleiterkrankungen auf, u.a. für kardiovaskuläre Erkrankungen, Depression, Diabetes mellitus und Adipositas.

Derzeitig beträgt die Prävalenz der Psoriasis in Deutschland ca. 2,5% [1, 2]. Eine ähnliche Prävalenz lässt sich in der Weltbevölkerung beobachten, wobei die Häufigkeit des Auftretens in der amerikanischen, kanadischen und europäischen Population im Vergleich zu den sonstigen Populationen höher ist [3].

Im Jahr 2014 wurde im Rahmen der 67. Vollversammlung der Weltgesundheitsorganisation WHO klargestellt, dass die Psoriasis eine chronische, schmerzhaft, entstellende, behindernde, nicht-heilbare Erkrankung ist, und eine dringende Notwendigkeit der Fortführung multinationaler Anstrengungen zur Förderung und Verbesserung der menschlichen Gesundheit, für den Zugang zu Behandlungen und zur gesundheitsfördernden Aufklärung besteht [4].

Die Erkrankung wird gemäß nationaler S3-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) in zwei Schweregrade unterteilt: leichte Psoriasis und mittelschwere bis schwere Psoriasis [5].

Seit April 2016 ist Ixekizumab in der Europäischen Union für die folgende Indikation zugelassen:

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Ixekizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Immunglobulin G4 Antikörper, der spezifisch an das pro-inflammatorische Zytokin Interleukin-17A (IL-17A) bindet und dieses neutralisiert [6].

Für weitere Details der pharmakodynamischen Eigenschaften von Ixekizumab, siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2.

In den folgenden Absätzen wird zunächst ein kurzer Überblick über Ätiologie sowie Risikofaktoren der Psoriasis-Entstehung und Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten gegeben. Im Anschluss werden die klinische Manifestation der Psoriasis, Diagnostik und Behandlungsoptionen beschrieben.

Ätiologie der Psoriasis

Zellulärer Ablauf der Initiierung und Aufrechterhaltung des Krankheitsprozesses

Bei der Psoriasis tritt eine Fehlregulation von Komponenten des angeborenen und adaptiven Immunsystems einschließlich der Zellen der Haut auf. Dies resultiert in einer epidermalen Hyperproliferation in Kombination mit einer gestörten Ausreifung der Keratinozyten, welches sich phänotypisch u.a. als Schuppung niederschlägt [7].

Abbildung 3-1 zeigt ein vereinfachendes Modell zum zellulären Ablauf des Krankheitsprozesses nach heutigem Wissensstand.

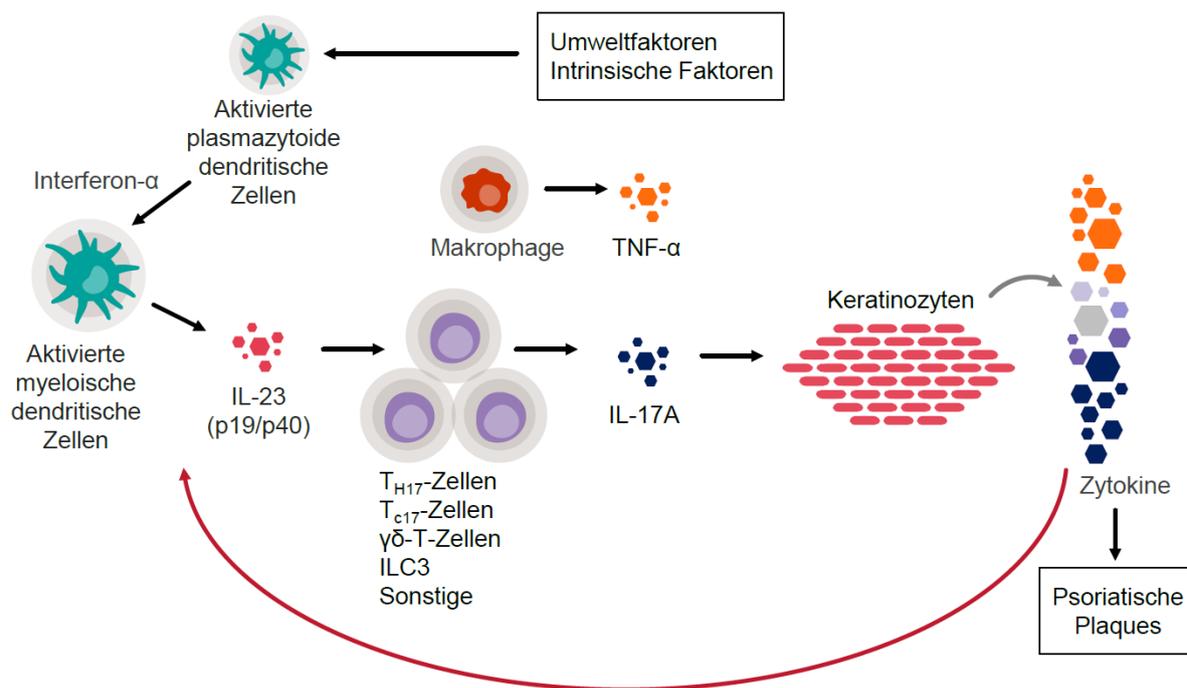


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der an der Pathogenese der Psoriasis beteiligten Zelltypen und Botenstoffe.

γδ-T-Zellen: gamma-delta-T-Zellen; IL: Interleukin; ILC3: Typ 3 Lymphoidzelle;

T_C: zytotoxische T-Zelle; T_H: T-Helferzelle; TNF-α: Tumornekrosefaktor-α.

Nach einem vereinfachenden Modell zur Krankheitsentstehung werden durch ein Zusammenspiel von intrinsischen Faktoren und Umweltfaktoren die Zellen der oberen Hautschicht gereizt und in der Folge Zellen des angeborenen Immunsystems, sogenannte plasmazytoide dendritische Zellen, aktiviert.

Die plasmazytoiden dendritischen Zellen produzieren u.a. den Botenstoff Interferon-α. Daraufhin werden myeloische dendritische Zellen aktiviert, die in die Lymphknoten einwandern und dort die Differenzierung von naiven T-Zellen in T-Helferzellen und zytotoxische T-Zellen induzieren.

T_{H17}-Zellen sind eine Untergruppe der T-Lymphozyten, die IL-17A exprimieren. Die Vermehrung und das Überleben dieser Zellen hängen ebenfalls von den myeloischen dendritischen Zellen ab, welche die Differenzierung zu T_{H17}-Zellen unterstützen. Nach ihrer Aktivierung produzieren T_{H17}-Zellen verschiedene Mediatoren einschließlich IL-17A und F, welche die Proliferation der Keratinozyten induzieren. Die Vermehrung der Keratinozyten ist eines der Hauptmerkmale der Psoriasis. Die Keratinozyten bilden antimikrobielle Peptide, Cytokine und Chemokine [7]. Diese antimikrobiellen Peptide und Chemokine wirken rückkoppelnd auf die Zellen des angeborenen Immunsystems, sodass der Entzündungsprozess in der Haut weiter verstärkt wird bzw. sich erhält [8].

Die Expansion des epidermalen Gewebes wird desweiteren durch die Induktion und Aktivierung einer Reihe von pro-angiogenen Faktoren im Zuge des Entzündungsgeschehens unterstützt.

Rolle des Interleukin-17A für die Entstehung der Psoriasis

Das pro-inflammatorische IL-17A spielt eine bedeutende Rolle in der Pathogenese verschiedener Autoimmunerkrankungen einschließlich der Psoriasis.

Für den Großteil der IL-17A-Produktion und Sekretion sind T_{H17}-Helferzellen verantwortlich, daneben auch T_{C17}-Zellen, Mastzellen, Neutrophile und Natürliche Killerzellen [9].

IL-17A übt einen Einfluss auf Endothelzellen, Fibroblasten, Chondrozyten, Osteoblasten, Monozyten und Keratinozyten aus [10-13].

Die IL-17A-vermittelte Signalübertragung in Keratinozyten psoriatischer Läsionen führt zu einer Überexpression antimikrobieller Peptide, β -Defensine und Chemokine, welche Neutrophile, Makrophagen und Lymphozyten rekrutieren. Dies führt zur Einwanderung von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen und weiteren T-Zellen in die Dermis [14].

IL-17A fördert somit den Entzündungsprozess, die Gewebeerstörung und Neoangiogenese, also insgesamt die Prozesse, welche zum klinischen Bild der Psoriasis entscheidend beitragen.

Gen- Umwelt-Interaktion - Risikofaktoren für die Entstehung der Psoriasis

Bei der Krankheitsentstehung der Psoriasis wirken genetische Faktoren und Umweltfaktoren zusammen und nehmen nachhaltigen Einfluss auf die Funktionsweise und Signalübertragung der Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems bzw. Zellen der Haut (siehe auch vorheriger Absatz und Abbildung 3-2).

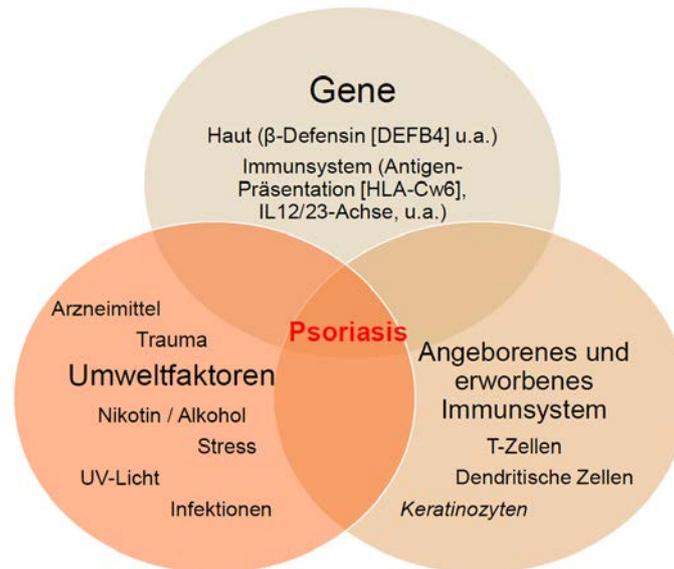


Abbildung 3-2: Modellhafte Darstellung des Zusammenspiels von Umweltfaktoren, genetischer Prädisposition und Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems für die Entstehung der Psoriasis.

HLA: Human Leukocyte Antigen; DEFB4: Defensin, Beta 4A; IL: Interleukin.

Genetik

Ergebnisse aus Zwillings- und Familienstudien weisen auf einen hohen genetischen Anteil hinsichtlich der Psoriasis-Entstehung hin [15]. Die Konkordanzrate beträgt für monozygote Zwillinge ca. 70% und für dizygoten Zwillinge ca. 20% [16].

Mittels Kopplungsanalysen und genomweiter Assoziationsanalysen wurden bislang zahlreiche chromosomale Abschnitte und Einzel-Nukleotid Polymorphismen („SNP“) identifiziert, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für die Entwicklung einer Psoriasis assoziiert sind. Die Mehrzahl der identifizierten Gene kodieren für Proteine, die an immunologischen Prozessen beteiligt sind, wie z.B. der Antigenpräsentation und der IL-12/23-Achse [17].

Die Studienergebnisse zu Psoriasis Suszeptibilitätsloci sind zum Teil heterogen. Dies ist unter anderem auf unterschiedliche Studienpopulation zurückzuführen. Der Suszeptibilitätslocus PSORS1 auf Chromosom 6p21 wurde aber bislang in allen Analysen reproduziert. Das auf diesem chromosomalen Abschnitt lokalisierte HLA-Cw*0602-Allel weist die stärkste Assoziation mit der Erkrankung auf [18-22].

Umweltfaktoren

Verschiedene Umweltfaktoren können im Zusammenspiel mit genetischen Faktoren die Entstehung der Psoriasis anstoßen bzw. beschleunigen. Hierzu gehören Arzneimittel (z.B. Lithium, Interferone, Betablocker, Malariamittel), Infektionen mit Streptokokken, Stress und klimatische Einflüsse [23].

Epidemiologische Studien legen nahe, dass auch Nikotinabusus und chronischer Alkoholkonsum mit der Psoriasis assoziiert sind. Durch das Rauchen hervorgerufene Ereignisse, wie oxidativer Stress, Aktivierung pro-inflammatorischer Zytokine und Expression von Suszeptibilitätsgenen, können die Entstehung der Psoriasis fördern [24]. Das Ausmaß des Nikotin-Konsums korreliert hierbei mit der Krankheitsschwere [25]. Der Konsum von Alkohol kann das Krankheitsgeschehen beeinflussen, indem potentiell die Barrierefunktion der Haut und das Immunsystem beeinträchtigt und die Aktivität der Keratinozyten verändert werden [26, 27].

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Das Geschlechterverhältnis ist hinsichtlich des Auftretens der Psoriasis weitgehend ausgeglichen [28]. Eine kanadische Studie an 514 Patienten berichtet allerdings eine zeitlich frühere Erstmanifestation der Psoriasis bei Frauen im Vergleich zu Männern [29]. Keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen wurden hinsichtlich des Ausmaßes der Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Folge der Psoriasis festgestellt [30, 31].

Das Erkrankungsalter zeigt eine bimodale Verteilung mit einer maximalen Erkrankungshäufigkeit zwischen 20-30 Jahren und 50-60 Jahren. Basierend auf der bimodalen Verteilung wird häufig zwischen zwei Psoriasis Typen, i.e., Typ-I (< 40. Lebensjahr) und Typ-II (\geq 40. Lebensjahr) [32], differenziert: Während die frühauftretende Psoriasis eine hohe genetische Komponente aufweist und mit einem tendenziell schwereren Krankheitsverlauf einhergeht [33], besteht für die später auftretende Psoriasis keine familiäre Häufung, und die Erkrankung verläuft in der Regel milder. Bei ungefähr drei Viertel der Patienten mit Psoriasis erfolgt die Erstmanifestation in einem Alter von < 40 Jahren [34].

Klinische Manifestation, krankheitsspezifische Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Klinische Manifestation

Bei den für die Psoriasis typischen Plaques handelt es sich um lokal begrenzte, erhabene und gerötete Hautstellen mit silbriger Schuppenbildung. Die am häufigsten von Plaques betroffenen Körperstellen sind die Streckseiten der Arme und Beine, Kopfhaut, Handrücken, Knie, der tiefe Rücken/Gesäß und Genitalbereich (für Beispielbilder, siehe Abbildung 3-3). Dementsprechend lassen sich Art und Ausmaß der Hautveränderungen bei der Psoriasis mit den drei Parametern Rötung (Erythem), Schuppung (Desquamation) und Verdickung der Haut (Induration) auch quantitativ beschreiben.



Abbildung 3-3: Ausschnitte von Patientenbildern mit Befall der Kopfhaut (links oben), des Nackens/Rückens (rechts oben), des Rückens (links unten) und der Knie (rechts unten).
Quelle: DermNet 2016 [35].

Neben der Haut zeigt ca. die Hälfte der Patienten mit Psoriasis eine Beteiligung der Nägel. Vor allem das Nagelbett und die Nagelmatrix sind von psoriatischen, pathologischen Veränderungen betroffen, resultierend in einer Beschädigung der Nagelplatte: Die Nägel können aufgesplittert, verdickt oder komplett zerstört sein (für Beispielbilder, siehe Abbildung 3-4). Die Nägel können außerdem Einbuchtungen (sogenannte Tüpfelnägel) oder gelbliche Verfärbungen (sogenannte Ölflecken) aufweisen [36, 37].



Abbildung 3-4: Ausschnitte von Patientenbildern mit Befall der Nägel.

Quelle: DermNet 2016 [35].

Psoriasis-assoziierte Anzeichen und Symptome

Zu den krankheitsspezifischen Symptomen der Haut, welche mit der Psoriasis einhergehen, gehören Juckreiz und Hautschmerzen sowie Reizung, erhöhte Sensibilität und Blutungen [23].

Von den krankheitsspezifischen Symptomen tritt der Juckreiz am häufigsten auf und wird von den Patienten oftmals als am störendsten empfunden [38, 39]. Mehr als zwei Drittel der Patienten leiden unter dem Jucken [40]. Dabei kann sich der Juckreiz negativ auf Schlaf, Stimmung, Konzentrationsfähigkeit, Libido und Appetit auswirken [41, 42]. Die Häufigkeit des Auftretens des Juckreizes korreliert mit der vom Patienten selbst-beurteilten Krankheitsschwere: in einer cross-sektionalen, Umfrage-basierten Studie berichteten etwa doppelt soviel Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis über ein häufiges Auftreten des Juckreizes im Vergleich zu Patienten mit leichter Psoriasis (79,1% vs. 43,1%) [43].

Mehr als ein Viertel der Patienten empfinden auch Hautschmerzen. Wie in einer Studie von Ljosaa et al. an 139 Patienten mit Psoriasis gezeigt, bewegt sich die durchschnittliche Intensität der Hautschmerzen in einem mittelschweren Bereich (4,4 Punkte auf einer 10 Punkte--Numeric-Rating-Scale) [44, 45].

Verlauf der Erkrankung und Komorbidität

Der Krankheitsverlauf der Psoriasis ist interindividuell sehr unterschiedlich. Bei früher Manifestation liegt häufig eine genetische Prädisposition vor, und es besteht der Trend zu einem schwereren Krankheitsverlauf. Beim Erstauftreten der Erkrankung jenseits des 40. Lebensjahres ist die Assoziation mit genetischen Faktoren geringer und der Krankheitsverlauf tendenziell milder. Die Erkrankung verläuft häufig schubweise [46].

Patienten mit Psoriasis weisen im Verlauf ihrer Erkrankung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten bestimmter Begleiterkrankungen auf. Die pathogenetischen Prozesse dieser Begleiterkrankungen zeigen dabei häufig Gemeinsamkeiten mit den aberranten genetischen Signalwegen und Immunmechanismen bei der Psoriasis [47].

Die Begleiterkrankungen umfassen PsA, kardiovaskuläre Ereignisse und hiermit zusammenhängende Risikofaktoren (Adipositas, Hypertonie, Hyperlipidämie, metabolisches Syndrom), Diabetes mellitus Typ 2, Depression und andere psychiatrische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, insbesondere chronisch entzündliche Darmerkrankungen Morbus Crohn und ulzerative Colitis, maligne Tumorerkrankungen, obstruktive Schlafapnoe, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, nichtalkoholische Fettlebererkrankungen und Osteoporose [48].

Zwischen einem Viertel und einem Drittel der Patienten mit Psoriasis hat eine PsA. Die PsA gehört, anders als die reine Psoriasis, zum Formenkreis der rheumatoiden Erkrankungen. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten entwickelt sich die PsA zeitlich nach der Manifestation der Anzeichen und Symptome auf der Haut [49].

Zahlreiche Studien beschreiben ein erhöhtes Risiko für eine Begleiterkrankung mit zunehmender Psoriasis Krankheitsschwere. Des Weiteren treten bei Patienten mit Psoriasis auch Tabak-Konsum und Alkoholismus häufiger als in der Gesamtbevölkerung auf [50-56].

Bei Patienten mit schwerer Psoriasis ist eine erhöhte Mortalitätsrate zu beobachten. Bei schwerer Ausprägung kann die Lebenserwartung um durchschnittlich vier Jahre verkürzt sein, insbesondere bei einem frühen Ausbruch der Erkrankung. Die erhöhte Mortalitätsrate könnte auf bestimmte, mit Psoriasis einhergehenden Begleiterkrankungen, wie z.B. Adipositas oder kardiovaskuläre Erkrankungen, zurückzuführen sein [57].

Gelfand et al. führte eine Populations-basierte Studie unter Verwendung der ‚General Practice Research Database (GPRD)‘ in UK durch. Für den Zeitraum zwischen 1987 und 2002 wurde eine Kohorte von ≥ 18 -Jährigen identifiziert, welche eine schwere Psoriasis hatten und unter Behandlung mit zu dieser Zeit gebräuchlichen Arzneimitteln standen. Insgesamt wurden 3.603 Patienten mit 14.330 passenden Personen ohne Psoriasis hinsichtlich Mortalität verglichen. Die Studie ergab, dass Patienten mit schwerer Psoriasis ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko hatten, im Zuge einer der folgenden Ereignisse zu sterben: kardiovaskuläre Erkrankung (HR = 1,57; 95% KI [1,26; 1,96]), maligne Tumorerkrankungen (HR = 1,41; 95% KI [1,07; 1,86]), Erkrankung der unteren Atemwege (HR = 2,08; 95% KI [1,24; 3,48]), Diabetes (HR = 2,86; 95% KI [1,08; 7,59]), Demenz (HR = 3,64; 95% KI [1,36; 9,72]), Infektion (HR = 1,65; 95% KI [1,26; 2,18]) oder Nierenerkrankung (HR = 4,37; 95% KI [2,24; 8,53] [57].

Auswirkung der Psoriasis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann bei Patienten mit Psoriasis stark beeinträchtigt sein, sowohl auf psychischer als auch auf physischer Ebene.

Eine Studie von Rapp et al., welche die Lebensqualität von Patienten mit Psoriasis gegen anderweitig chronisch erkrankte Patienten verglichen hat, zeigte, dass die Lebensqualität durch Psoriasis vergleichbar eingeschränkt ist wie durch Tumorerkrankungen, Arthritis, Bluthochdruck, Herzleiden, Diabetes und Depression [58].

Eine von der National Psoriasis Foundation durchgeführte, US-amerikanische Studie untersuchte den Einfluss der Psoriasis auf den Lebensstil, auf das emotionale Wohlbefinden sowie auf das Beschäftigungsverhältnis und die soziale Situation der Patienten. Ungefähr vier Fünftel der Patienten berichteten über eine Psoriasis-bedingte Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität, und knapp die Hälfte der Patienten gab an, mit den bislang verabreichten Therapien unzufrieden zu sein. Es zeigte sich außerdem, dass sich das Krankheitsgeschehen ca. 10% der Zeit pro Monat behindernd auf die alltäglichen Aktivitäten der Patienten auswirkte. Patienten, welche sich in einem Beschäftigungsverhältnis befanden, hatten im Durchschnitt 2,3 Fehltage pro Jahr in Folge der Psoriasis [59].

Auch die von den Patienten oftmals erfahrene Stigmatisierung [60-62] aufgrund sichtbarer Läsionen der Haut oder Fingernägel kann sich vielfältig auf verschiedene Teilbereiche des Lebens auswirken, einschließlich auf die Beziehungen, sozialen Aktivitäten, Arbeit und das emotionale Wohlbefinden [59, 63]. Eine Studie von Sampogna et al. über die psychosozialen Auswirkungen der Psoriasis an 936 Patienten ergab, dass Scham, Wut, Ängste sowie Schwierigkeiten bei täglichen Aktivitäten und bei der Teilnahme am sozialen Leben am häufigsten auftraten. Von Schamgefühl, Befürchtungen und Ängsten waren mehr Frauen als Männer betroffen. Ein Teil der Patienten berichtete, Hobbys oder einer beruflichen Tätigkeit nicht mehr nachgehen zu können [64].

Eine besondere Belastung für die Patienten stellen die Manifestation der Psoriasis an sichtbaren Körperregionen, wie den Nägeln und der Kopfhaut, oder im Genitalbereich dar, welche wiederum die Lebensqualität beträchtlich vermindern kann [65]. Diese Körperregionen gelten zudem in der Therapie der Psoriasis als schwerer behandelbar [66].

Auch die häufig bei der Psoriasis auftretenden Begleiterkrankungen und damit assoziierten Symptome können zur Beeinträchtigung der Lebensqualität beitragen. In diesem Zusammenhang sind Depressions- und Angsterkrankungen besonders hervorzuheben, da diese mitunter die höchsten Einbußen in der Lebensqualität im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen verursachen [67].

In Abhängigkeit von der Persönlichkeit der Patienten, der erfahrenen Stigmatisierung, der Art der auftretenden Begleiterkrankungen und der Bewältigungsstrategien können die Beeinträchtigungen kumulativ über die Zeit wirken, sofern nicht adäquat behandelt [68].

In klinischen Studien wird heute regelmäßig die Evaluation der Lebensqualität als ein wichtiges Kriterium für den Behandlungserfolg neben klinischen Variablen gemessen. Hierfür dienen international etablierte und validierte Messinstrumente [5].

Diagnosestellung und Einteilung der Schweregrade

Diagnosestellung

Die Diagnose der Psoriasis erfolgt nahezu ausschließlich über die Morphologie der Effloreszenzen. Zur Sicherung der Diagnose kann das Auspitz-Phänomen ausgelöst werden.

Beim Auspitz-Phänomen handelt es sich um punktförmige Blutungen, die nach der Entfernung der obersten Hornschicht in dieser Form nur bei der Psoriasis auftreten.

In Ausnahmefällen kann auch eine Biopsie mit anschließender histologischer Untersuchung durchgeführt werden, um die klinische Verdachtsdiagnose zu bestätigen [5].

Einteilung der Schweregrade und Messinstrumente

Grundsätzlich wird die Psoriasis in eine leichte und eine mittelschwere bis schwere Psoriasis unterteilt, wobei eine allgemeingültige Definition des Schweregrads einer Psoriasis bislang nicht existiert. Gemäß S3-Leitlinie stellt der sogenannte Psoriasis Area and Severity Index (PASI) neben der Body Surface Area (BSA) das mitunter zuverlässigste Instrument zur Bewertung der Krankheitsschwere dar, insbesondere für die Abgrenzung der leichten von der mittelschweren bis schweren Psoriasis [5].

Im Folgenden werden die Messinstrumente zur Einschätzung des Schweregrads der Psoriasis und zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit Psoriasis vorgestellt; sie beinhalten den PASI, BSA und den Dermatology Life Quality Index (DLQI).

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI integriert die Ausprägung (Intensität) der drei Plaque-Merkmale Rötung (R), Schichtdicke (T [Thickness], synonym für Induration) und Schuppung (S) mit der Ausdehnung der von diesen Merkmalen betroffenen Körperoberflächen, jeweils separat nach vier anatomischen Regionen, i.e., Kopf/Hals ($A_{h(ead)}$), Arme ($A_{u(pper\ limb)}$), Rumpf ($A_{t(runc)}$) und Beine ($A_{l(imbs)}$).

Die Intensität der Ausprägung, jeweils getrennt nach Rötung, Schichtdicke und Schuppung, wird in insgesamt fünf Stufen unterteilt (Score = 0 für keine Ausprägung bis Score = 4 für sehr schwere Ausprägung; siehe auch Beispiel in Abbildung 3-5).

Das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche, jeweils getrennt nach der jeweiligen Körperregion, wird in insgesamt sieben Stufen unterteilt (%-Angabe bezieht sich jeweils auf Anteil der betroffenen Körperoberfläche: Score = 0 für 0%; Score = 1 für 1-9%; Score = 2 für 10-29%; Score = 3 für 30%-49%; Score = 4 für 50%-69%; Score = 5 für 70-89%; Score = 6 für 90%-100%).

Die erhobenen Einzelscores werden wie folgt zum PASI Score verrechnet:

$$\text{PASI Score} = 0,1 \times (R_h + T_h + S_h) \times A_h + 0,2 \times (R_u + T_u + S_u) \times A_u + 0,3 \times (R_t + T_t + S_t) \times A_t + 0,4 \times (R_l + T_l + S_l) \times A_l;$$
 wobei

- R_h, R_u, R_t, R_l die Ausprägung der Rötung an Kopf/Hals, Arme, Rumpf bzw. Beinen wiedergibt,
- T_h, T_u, T_t, T_l die Ausprägung der Schichtdicke an Kopf/Hals, Arme, Rumpf bzw. Beinen wiedergibt,

- S_h, S_u, S_t, S_l die Ausprägung der Schuppung an Kopf/Hals, Arme, Rumpf bzw. Beinen wiedergibt,
- A_h, A_u, A_t, A_l die Ausdehnung der betroffenen Körperoberfläche an Kopf/Hals, Arme, Rumpf bzw. Beinen wiedergibt.

Der PASI Score beträgt zwischen (min-max) 0 und 72, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt.

Abbildung 3-5 zeigt repräsentative fotografische Ausschnitte zur Abschätzung der Ausprägung (Intensität) der einzelnen Merkmale des PASI mit Scores von 0 (keine Ausprägung) bis 4 (sehr schwere Ausprägung).

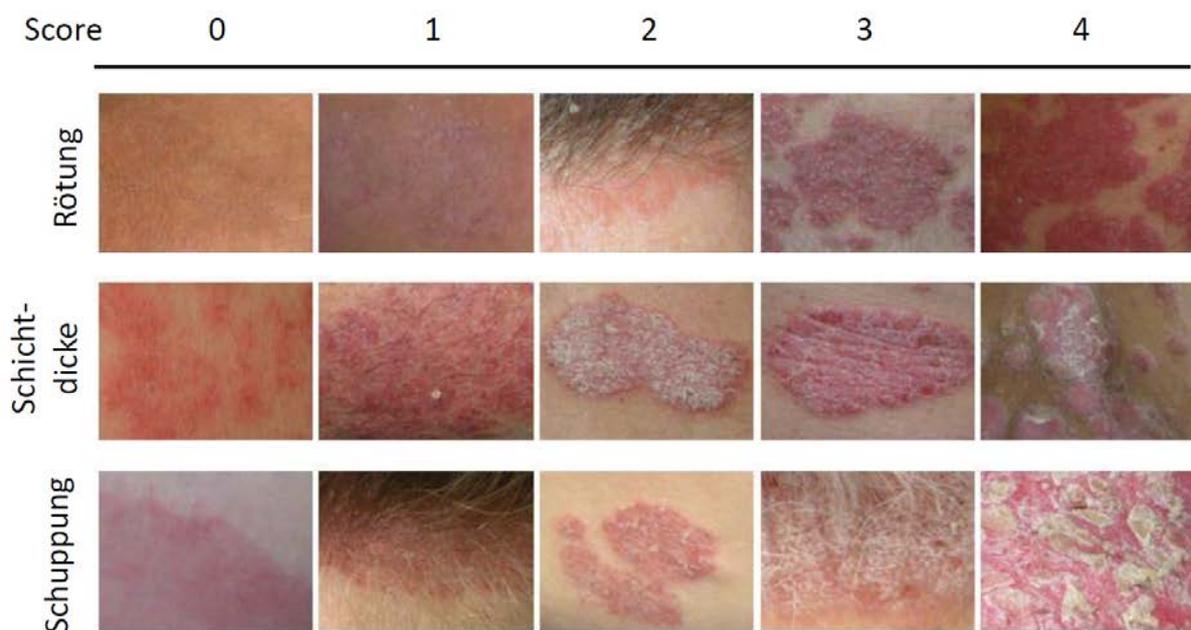


Abbildung 3-5: Beurteilung der Haut-Effloreszenzen nach Ausprägung der Rötung, Schichtdicke und Schuppung.

Ein Score von 0 entspricht keiner Ausprägung, 1 einer leichten, 2 einer milden, 3 einer schweren und 4 einer sehr schweren Ausprägung.

Quelle: leicht modifiziert nach DermNet 2014 [35].

Neben dem absoluten PASI Score zur Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung wird die prozentuale Reduktion des PASI Scores als Maß für die Einschätzung des Therapieerfolgs herangezogen. Weitere Details hierzu finden sich in einem der folgenden Absätze zu den allgemeinen Therapiezielen.

Body Surface Area (BSA)

Der BSA gibt den Prozentsatz der von der Psoriasis-betroffenen Körperoberfläche an. Vereinfachend wird die Handinnenfläche des Patienten als Flächenmaß verwendet, welche näherungsweise 1% der Körperfläche entspricht.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Der DLQI lässt Aussagen zur Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen zu. Beim DLQI handelt es sich um einen Fragebogen, mit dem der Patient die Auswirkung seiner Erkrankung in den sechs Domänen Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung bewertet. Der DLQI Total Score kann Werte zwischen 0-30 annehmen, wobei höhere Werte eine schwerere Beeinträchtigung anzeigen [69].

Ähnlich wie der PASI wird auch häufig der DLQI zur Bewertung des Therapieerfolgs herangezogen, da er sehr sensitiv gegenüber Veränderungen in der Lebensqualität assoziiert mit Veränderungen des PASI ist (siehe auch Abbildung 3-8 und Referenzen in diesem Abschnitt).

Zusammenfassende Bewertung – Abgrenzung der leichten Psoriasis von der mittelschweren bis schweren Psoriasis

Bislang existieren keine allgemeingültigen Definitionen für die Bewertung des Psoriasis Schweregrads. Weltweit wird der PASI oder BSA als Hauptkriterium für die Schweregradeinteilung herangezogen, auch wenn sich die Schwellenwerte zum Teil Länder-abhängig unterscheiden. In Deutschland ist gemäß Leitlinie zur Abgrenzung der leichten von der mittelschweren bis schweren Psoriasis ein Schwellenwert von 10 für PASI bzw. BSA angegeben [5]. Eine Differenzierung innerhalb der mittelschweren bis schweren Psoriasis wird in der medizinischen Versorgung nicht vorgenommen, kann aber für wissenschaftliche Fragestellungen im Rahmen klinischer Studien eine Rolle spielen. Hier wird häufig ein PASI von 20 als Schwellenwert für die Einordnung als schwere Psoriasis zugrunde gelegt [70].

Darüber hinaus können weitere Faktoren eine Erhöhung des Schweregrads bedingen. So können die Lokalisation der Läsionen (z.B. an sichtbaren Körperregionen), besondere Symptome, die Krankheitslast oder das (Nicht-)Ansprechen auf Therapien den Schweregrad von einer leichten zu einer mittelschweren bis schweren Psoriasis erhöhen [5, 71].

Außerdem kann das Ausmaß der Beeinträchtigung der Lebensqualität, z.B. gemessen anhand des DLQI, auch die Einschätzung des Psoriasis Schweregrads beeinflussen [72]. Zu beachten ist hierbei, dass die Korrelation des DLQI Total Scores mit dem absoluten PASI, d.h. die Korrelation der Lebensqualität (DLQI) mit dem objektiven Befund (PASI) im Querschnitt, schwach ist [73]. Dies erschwert eine Cut off-Bildung durch deren Ankervariablen erheblich. Dagegen zeigt der DLQI eine hohe Sensitivität gegenüber Veränderungen in der Lebensqualität, die mit einer Reduktion des PASI Scores einhergehen [74]. Eine Korrelation im Längsschnitt ist somit gegeben. Daher wird in vielen Leitlinien anderer europäischer

Länder die Verwendung des DLQI zur Einschätzung des Schweregrads bei Anamnese nicht maßgeblich berücksichtigt (siehe z.B. NICE clinical guideline 153 [75] oder Leitlinie der spanischen Akademie für Dermatologie und Venerologie [76]).

Zusammenfassend ist die Einschätzung des Psoriasis Schweregrads aufgrund der komplexen und chronischen Natur der Erkrankung individuell auf den Patienten, dessen Bedürfnisse und Lebenssituation abzustimmen; eine allgemeingültige Operationalisierung, die alle zuvor genannten Faktoren berücksichtigt, ist im Versorgungsalltag aufgrund der Komplexität nicht realisierbar. PASI oder BSA eignen sich daher als zuverlässigste Messinstrumente für eine objektive Beurteilung der Krankheitsschwere und sind in den medizinischen Alltag integrierbar. Sie gewährleisten darüberhinaus eine Vergleichbarkeit von Therapieoptionen für mittelschwer bis schwer erkrankte Patienten im Rahmen internationaler klinischer Studien.

Allgemeine Therapieziele und Therapieoptionen

Allgemeine Therapieziele - Beurteilung des Behandlungserfolgs

In der S3-Leitlinie sind Therapieziele genannt, welche der Überprüfung des Behandlungserfolgs dienen. Sie bilden darüber hinaus die Grundlage für eine Handlungsempfehlungen zur Beibehaltung oder Änderung der bestehenden Therapie: die Erfüllung bzw. Nicht-Erfüllung vordefinierter Kriterien kann eine Therapieanpassung auslösen, wie z.B. eine Dosisänderung oder Umstellung auf ein neues Arzneimittel. Von zentraler Bedeutung für den Therapieerfolg ist hierbei das Ausmaß der prozentualen Reduktion des PASI Scores im Verlauf der Therapie [5].

Gemäß S3-Leitlinie ist „[...] das grundsätzliche Ziel jeder Therapie die Erscheinungsfreiheit, das heißt die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis. Jedoch kann dieses Ziel derzeit [, realistisch betrachtet, nicht bei allen Patienten erreicht werden [...]“.

Der PASI 75, also ein um $\geq 75\%$ reduzierter PASI Score im Vergleich zum Therapiebeginn, stellt den derzeit gültigen Standard für eine erfolgreiche Behandlung dar.

Im Falle einer PASI-Reduktion um 50% bis 75% ist ergänzend der DLQI zur Beurteilung des Behandlungserfolgs heranzuziehen. Das kombinierte Ergebnis aus PASI und DLQI ist also Indikator für ein Therapieansprechen.

Abbildung 3-6 fasst die derzeitigen Therapieziele bei der Behandlung der Psoriasis gemäß S3-Leitlinie zusammen.

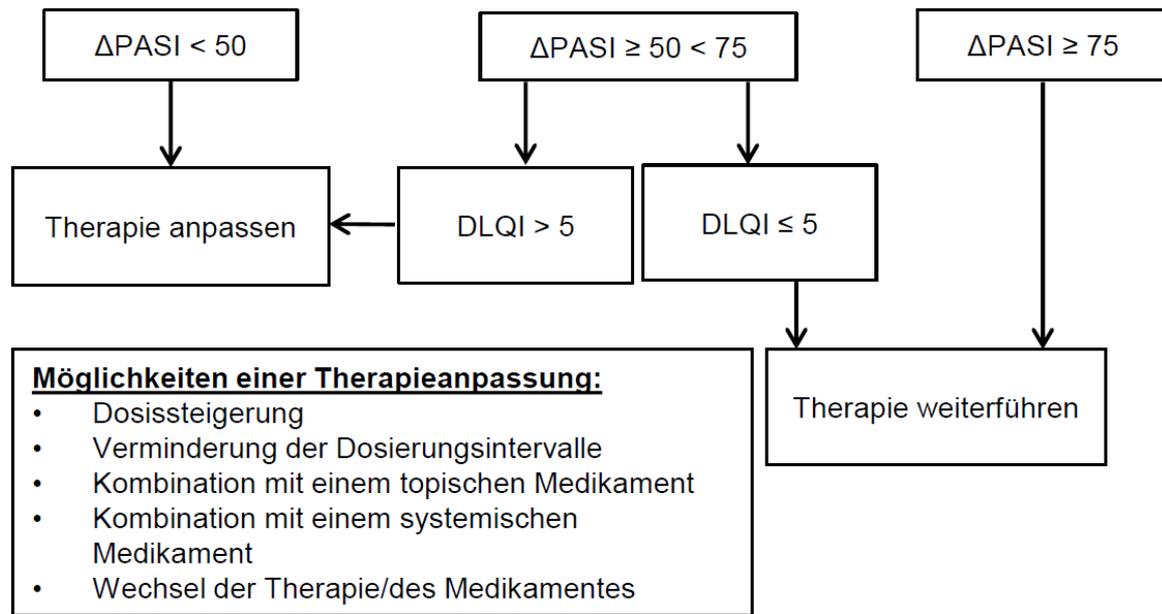


Abbildung 3-6: Therapieziele bei der Behandlung der Psoriasis gemäß aktueller S3-Leitlinie. DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

ΔPASI entspricht der Reduktion des PASI Scores (in %) im Verlauf der Behandlung.

Quelle: nach [5, 71].

Für weitere Details zu Therapiezielen und deren Entwicklung über die Zeit, siehe folgender Abschnitt 3.2.2 zum therapeutischen Bedarf im Teilanwendungsgebiet B.

Therapieoptionen

Die im Folgenden aufgeführten Therapieoptionen fokussieren sich im Wesentlichen auf Patienten des Teilanwendungsgebiets B (d.h. Patienten mit nicht bzw. unzureichendem Ansprechen, Kontraindikation/Unverträglichkeiten gegenüber anderen systemischen Therapien). Die Ausführungen orientieren sich an der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis [5].

Generell ist für Patienten mit Psoriasis die geeignete Therapie jeweils unter Berücksichtigung u.a. des Schweregrads der Erkrankung, des persönlichen Leidensdrucks und weiterer Lebensumstände individuell abzustimmen (siehe vorheriger Absatz). Hierbei differenzieren die Therapieempfehlungen nicht zwischen der mittelschweren und schweren Psoriasis.

Abbildung 3-7 zeigt eine graphische Übersicht des Behandlungsalgorithmus für Patienten mit Psoriasis nach S3-Leitlinie.

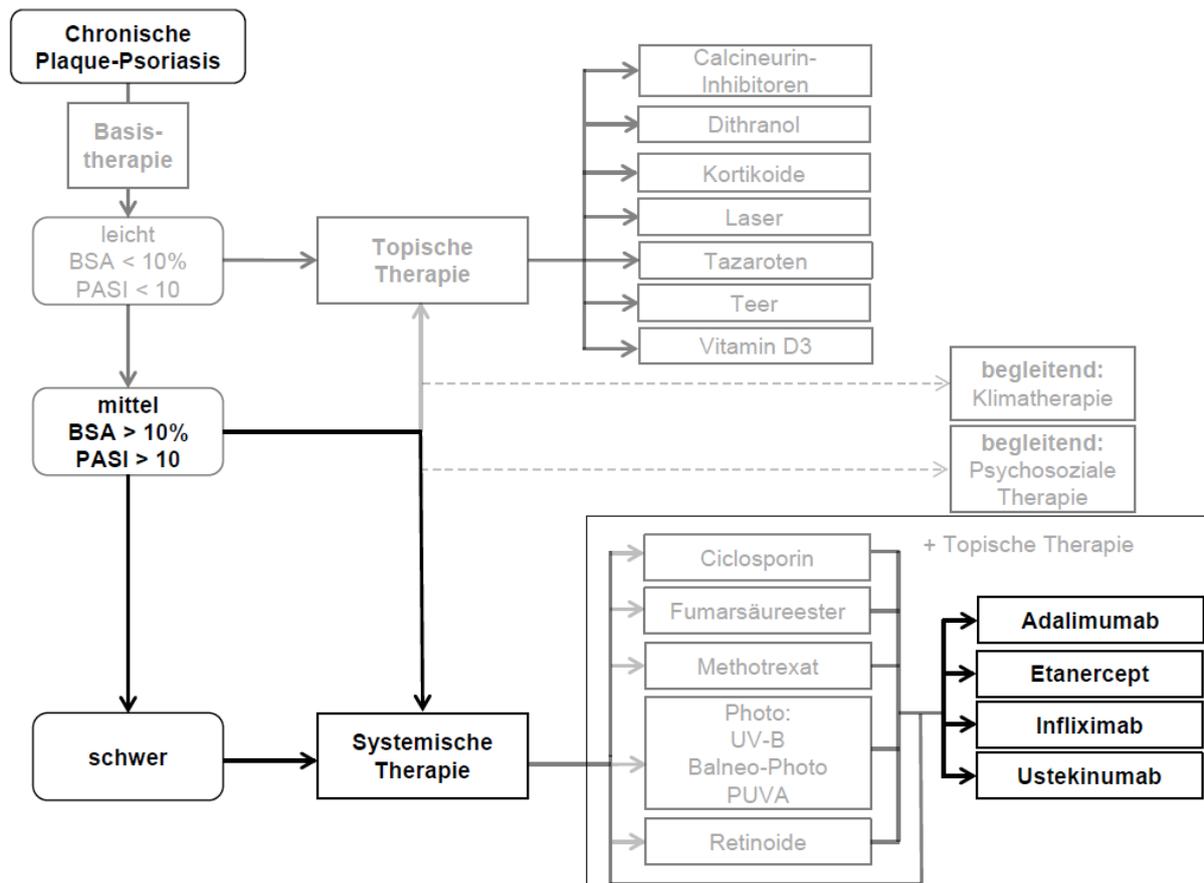


Abbildung 3-7: Graphische Zusammenfassung des Behandlungsalgorithmus für Patienten mit Psoriasis.

BSA: Body Surface Area; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A Licht; UV-B: Ultraviolett B Licht.

Basistherapie bezieht sich auf wirkstofffreie Salbengrundlagen sowie Zusätze von Harnstoff oder Salizylsäure (3-10%).

Die Anordnung der Therapieoptionen ist in alphabetischer Reihenfolge.

Optisch hervorgehoben sind die für das Teilanwendungsgebiets B im Vordergrund stehenden Therapien mit Biologika. Apremilast, Secukinumab und Ixekizumab sind in der Darstellung noch nicht berücksichtigt.

Quelle: nach [5].

Gemäß S3-Leitlinie wird im Falle eines unzureichenden Ansprechens, einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation auf eine konventionelle systemische Therapie oder Phototherapie eine Umstellung auf Biologika empfohlen [5]. Hierbei ist hervorzuheben, dass Ixekizumab, Secukinumab und Adalimumab für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zugelassen sind, die generell für eine systemische Therapie in Frage kommen. Es besteht für diese drei Arzneimittel gemäß Zulassung also keine Einschränkung auf Patienten mit vorherigem unzureichendem Ansprechen, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen auf eine konventionelle systemische Therapie. Diese Sachlage findet in der S3-Leitlinie noch keine

Berücksichtigung, da die jeweiligen Zulassungen jeweils aktuelleren Datums als die Leitlinie sind.

Seit Januar 2015 ist der zugelassene PDE-4-Inhibitor Apremilast verfügbar, in der aktuellen S3-Leitlinie (von 2012) aber ebenfalls noch nicht berücksichtigt. Apremilast ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischen Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA (Psoralen in Kombination mit UV-A-Licht), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben [77].

Für weitere Details zu den Wirkmechanismen und zur Art der Anwendung der jeweiligen, in Deutschland zur Verfügung stehenden Therapieoptionen (außer topische Therapien), siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2.

Ixekizumab - Zielpopulation

Mit Ixekizumab steht eine neue Option für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zur Verfügung [6].

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.

Einleitung

Trotz der bereits verfügbaren Therapieoptionen besteht noch immer ein ungedeckter Bedarf hinsichtlich des Erreichens und der Anhebung der Behandlungsziele für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis.

Dies ist teils durch die medizinische Unterversorgung, insbesondere der schwer erkrankten Patienten, und teils durch Einschränkungen in der Anwendung der bereits verfügbaren Therapieoptionen bedingt. Darüber hinaus führt ein zunehmendes Verständnis über die pathophysiologischen Prozesse der Psoriasis sowie über den Einfluss der Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu einer kontinuierlichen und medizinisch erforderlichen Weiterentwicklung der Therapieoptionen sowie der Behandlungsziele.

Desweiteren unterliegen derzeit verfügbare Therapieoptionen gewissen Limitationen hinsichtlich Anwendung, Therapieansprechen und Verträglichkeit. Außerdem ist aufgrund des chronischen Krankheitsverlaufs und der damit erforderlichen Langzeitanwendung der Therapeutika, welche oftmals mit Wirkverlusten oder der Entwicklung von

Unverträglichkeiten einhergeht, die Verfügbarkeit von zusätzlichen, alternativen Behandlungsoptionen von hohem medizinischem Wert.

Entwicklung der medizinischen Versorgung von Patienten mit Psoriasis in Deutschland über die vergangenen zehn Jahre

Eine im Zeitraum November 2004 bis Juni 2005 in Deutschland durchgeführte prospektive, multizentrische, cross-sektionale Kohorten-Beobachtungsstudie an 1.511 Patienten mit Psoriasis zeigte, dass von solchen Patienten mit einer schweren Psoriasis (definiert als PASI > 20) nur knapp die Hälfte jemals eine systemische Therapie verschrieben bekam; dementsprechend erhielten über 50% der schwer erkrankten Patienten keine systemische Therapie, obwohl dies angezeigt gewesen wäre [73].

Obwohl sich in den Folgejahren 2007-2014 die medizinische Versorgung der Patienten mit Psoriasis jeglichen Schweregrades hinsichtlich des Erreichens der Behandlungsziele und der Verbesserung der Lebensqualität kontinuierlich verbesserte, erhielt noch immer nur ca. die Hälfte der Patienten mit schwerer Psoriasis eine systemische Therapie [78].

Einfluss der Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Viele Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis können ihre Therapieziele entweder nicht erreichen oder erhalten. Die bestehenden oder wiederkehrenden Anzeichen und Symptome der Psoriasis führen oft zu einer messbaren Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen.

In einer multizentrischen, longitudinalen Beobachtungsstudie an Patienten mit Psoriasis wurde demonstriert, dass einhergehend mit jeder Stufe einer PASI-Reduktion (PASI 50, 75 und 90) im Verlauf der Therapie eine Verbesserung hinsichtlich der Patienten-berichteten Outcomes auftrat. Je höher die PASI-Reduktion, desto höher war die Patientenzufriedenheit mit der Behandlung. Die klinische Verringerung des Schweregrads der Psoriasis korrelierte mit einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität [79].

Eine wachsende Anzahl von Studien deutet des Weiteren darauf hin, dass die nahezu vollständige (PASI-Reduktion um $\geq 90\%$; kurz: PASI 90) bzw. vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques (PASI-Reduktion um 100%, kurz: PASI 100) mit einer verbesserten Lebensqualität einhergeht im Vergleich zum PASI 75 [80].

Eine Übersichtsarbeit von Reich und Griffiths zur Korrelation zwischen dem Erreichen einer Erscheinungsfreiheit der Haut und der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte, dass Patienten mit der größten PASI-Reduktion auch eine größere Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand des DLQI, aufwiesen. In der Schlussfolgerung wurde eine bestmögliche Erscheinungsfreiheit an Haut und Nägeln als primäres Behandlungsziel der mittelschweren bis schweren Psoriasis propagiert, zumindest aber das Erreichen einer PASI-Reduktion um $\geq 75\%$ [74].

In der pivotalen UNCOVER-3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab (für weitere Details zum Ixekizumab Studienprogramm, siehe folgende Absätze)

zeigte sich auch eine Assoziation zwischen einer Verbesserung im DLQI und dem Ausmaß des klinischen Ansprechens in Woche 12 nach Beginn der Behandlung. Unter den Patienten, welche in Woche 12 eine Erscheinungsfreiheit (PASI-Reduktion um 100%) bzw. eine nahezu vollständige Erscheinungsfreiheit (PASI-Reduktion um mindestens 90% bis < 100%) erreichten, hatte jeweils ein höherer Anteil der Patienten einen DLQI (0,1) im Vergleich zu Patienten mit einer PASI-Reduktion um mindestens 75% bis < 90% bzw. um < 50% ([81], siehe auch Abbildung 3-8).

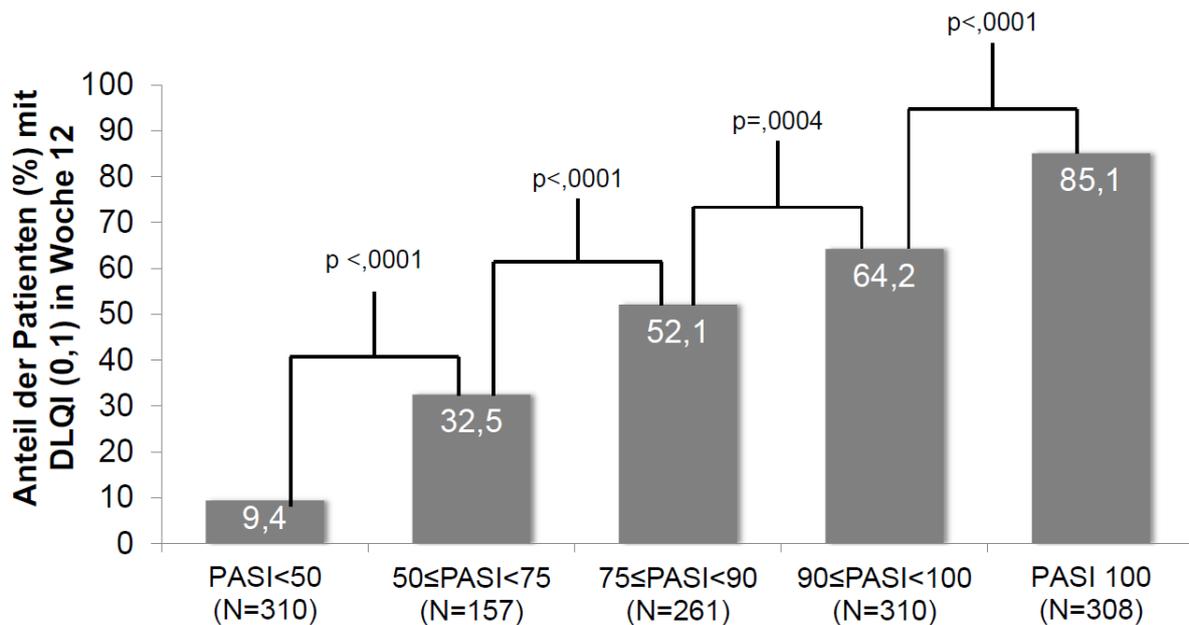


Abbildung 3-8: Anteil der Patienten mit DLQI (0,1) in Woche 12 getrennt nach Reduktion des PASI in der pivotalen UNCOVER-3 Studie.

DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

Eine kürzlich durchgeführte Patientenpräferenzstudie bestätigt, dass hinsichtlich der Wirksamkeit Patienten eine vollständige Erscheinungsfreiheit anstreben und einer Therapie mit einem möglichen PASI 100-Ansprechen einen doppelt so hohen Nutzenwert zusprechen als einer Therapie, mit der sie ein PASI 75-Ansprechen erreichen können [82].

Herausforderung des Erreichens eines Therapieerfolgs an als schwer-behandelbar geltenden Körperregionen

Wie bereits beschrieben, stellt die Manifestation der Psoriasis auf Fingernägeln, Kopfhaut oder im Genitalbereich eine erhebliche, zusätzliche psychische Belastung für die Patienten dar. Derzeit besteht ein ungedeckter Bedarf für Therapien, die eine bestmögliche Wirksamkeit in diesen auch als schwer-behandelbar geltenden Körperregionen zeigen und die somit eine mindestens nahezu vollständige Erscheinungsfreiheit herbeiführen können [83, 84].

Zum Beispiel ergab die multizentrische, doppelblinde Phase 3 PHOENIX 1 Studie zur Prüfung von Ustekinumab, dass selbst nach ein-jähriger Behandlung mit einem solch wirksamen Biologikum zwei Drittel der Patienten keine komplette Erscheinungsfreiheit an den Nägeln aufwiesen [85]. Weitere klinische Studien legen nahe, dass konventionelle systemische Therapien mit Methotrexat den Biologika hinsichtlich Wirksamkeit im Nagelbereich unterlegen sind [86].

Limitationen bei der Anwendung der verfügbaren Therapieoptionen

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 und in Modul 2, Abschnitt 2.1.2, beschrieben, stehen derzeit drei grundsätzliche Behandlungsoptionen zur Therapie der Psoriasis zur Verfügung: topische Therapien, Phototherapien und systemische Therapien (konventionelle Therapien, Therapien mit Biologika und das kürzlich zugelassene Apremilast).

Die chronische Natur der Erkrankung und ein zum Teil jahrzehntelanger Therapiebedarf macht eine Auswahl verschiedener Therapieoptionen notwendig: Individuelle Kontraindikationen, Nebenwirkungen, ein fehlendes oder nachlassendes Ansprechen auf eine Therapie oder auch eine eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität führen im Laufe der Krankheitsgeschichte zu mehreren medizinisch angezeigten Umstellungen der Psoriasis-Therapie.

Im Folgenden werden nur Limitationen solcher Optionen beschrieben, die für Patienten relevant sind, welche auf eine andere systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

Biologika

Die bereits seit längerer Zeit verfügbaren Biologika, die TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept sowie der IL-12/IL-23-Inhibitor Ustekinumab, sind den konventionellen systemischen Therapien in Bezug auf das Erreichen eines klinischen Ansprechens generell überlegen, wie klinische Studien und die klinische Erfahrung in der Indikation zeigen [87]. Die zulassungsrelevanten Studien bzw. Registerdaten lassen dabei auf ein günstiges Sicherheitsprofil schließen [88]. Über 70% der Patienten zeigen unter einer Therapie mit Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab eine Reduktion des PASI Scores um $\geq 75\%$ (PASI 75); unter Etanercept ist der Anteil der Patienten mit Erreichen eines PASI 75 etwas kleiner [5].

Trotzdem erreicht die Mehrheit der Patienten unter den meisten dieser Biologika keine nahezu vollständige Erscheinungsfreiheit (PASI-Reduktion um $\geq 90\%$; kurz: PASI 90), oder vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques (PASI 100) [89-93].

Die Therapietreue nach einem Jahr Behandlung mit einem Biologikum schwankt je nach angewendetem Biologikum zwischen 60% bis 86%. Nach zwei Jahren haben über 50% der Patienten die Therapie abgebrochen. Dabei wird eine solche Therapie nicht nur wegen fehlender Wirksamkeit, sondern auch aufgrund von Sicherheitsbedenken oder der Praktikabilität beendet [94].

Mit dem im Jahr 2015 in der Europäischen Union zugelassenen IL-17A-Inhibitor Secukinumab steht ein Biologikum mit einem neuen Wirkmechanismus zur Verfügung, welches hinsichtlich seiner langanhaltenden, hohen PASI-Reduktion und eines günstigen Sicherheitsprofils einen weiteren Fortschritt in der Behandlung der Psoriasis gegenüber den herkömmlichen Biologika darstellt. Unter Secukinumab zeigen zwischen 80% bis 90% der Patienten ein PASI 75-Ansprechen [95, 96].

Apremilast

Seit Januar 2015 ist Apremilast 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 UV-A-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, zugelassen [77].

Apremilast ist in der aktuellen S3-Leitlinie noch nicht berücksichtigt.

Veränderung der Behandlungsziele im Laufe der Arzneimittelentwicklung in den letzten zehn Jahren

Mit der Entwicklung wirksamerer Therapieoptionen ausgehend von den topischen Therapien über die konventionellen systemischen Therapien bis zu den Biologika veränderten sich die Therapieziele bis heute kontinuierlich.

Abbildung 3-9 zeigt einen zusammenfassenden Überblick über das Fortschreiten der realistisch erreichbaren Behandlungsziele mit der Einführung neuer Wirkstoffe über die Zeit.

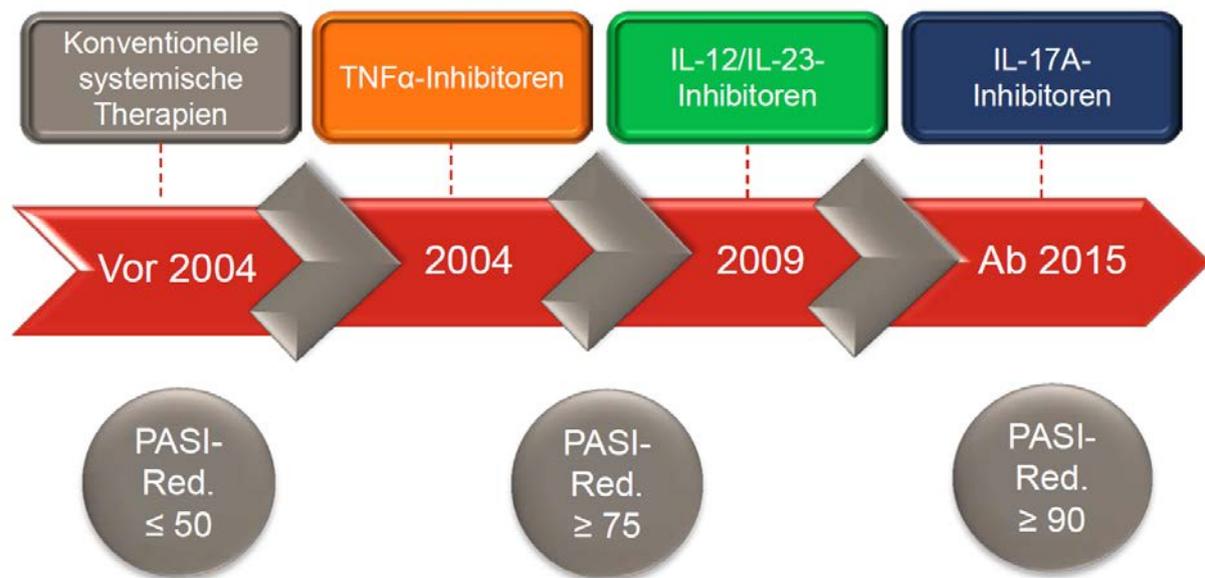


Abbildung 3-9: Therapieoptionen und die Weiterentwicklung der realistisch erreichbaren Behandlungsziele über die Zeit.

IL: Interleukin; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; TNF- α : Tumornekrosefaktor alpha; Red.: Reduktion (in %).

Vor Einführung der Biologika schien das Erreichen einer weitest gehenden Erscheinungsfreiheit der Haut ohne Inkaufnahme von erheblichen Nachteilen beim Sicherheitsprofil kaum realisierbar [97]. Eine $\geq 50\%$ ige PASI-Reduktion gegenüber dem Therapiebeginn (PASI 50) wurde als Behandlungsziel angesehen [98].

Mit der Entwicklung wirksamerer Arzneimittel, insbesondere der Biologika, gab es einen erheblichen Fortschritt in der Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis. Dies führte zur Einführung des höheren Therapieziels PASI 75, welcher derzeit auch in Deutschland bzw. in Europa etabliert ist [99].

Im Vergleich zu den konventionellen systemischen Therapien, welche den Entzündungsprozess unspezifisch hemmen, interferieren Biologika gezielter mit zentralen Mediatoren der Entzündungsprozesse und weisen in der Langzeitbetrachtung eine höhere Wirksamkeit sowie überlegene Sicherheit und Verträglichkeit auf [100, 101].

Der Mehrwert einer weitest gehenden Abwesenheit von kutanen Anzeichen der Psoriasis (PASI 90) wird als zukünftiges Therapieziel durch eine Vielzahl von Studienergebnissen unterstützt, welche eine stufenweise aber signifikante Verbesserung der Lebensqualität der Patienten demonstrieren: PASI 90 hat einen wesentlich stärkeren Einfluss auf die Verbesserung der Lebensqualität und korreliert mit einer Verbesserung des DLQI. In einer Arbeit der spanischen Akademie der Dermatologie und Venerologie wird bereits PASI 90 als optimales Therapieziel diskutiert [102, 103].

Auch in der EMA Leitlinie zur klinischen Prüfung von Medizinprodukten in der Indikation Psoriasis wird der Anteil der Patienten mit Erreichen eines PASI 90 als die beste Evidenz für die Wirksamkeit beschrieben [70].

Mit der neuen Wirkstoffklasse der IL-17A-Inhibitoren wird die PASI-Reduktion um $\geq 90\%$ als realistisch erreichbares Therapieziel untermauert.

Zusammenfassend besteht ein signifikanter Bedarf für neue Arzneimittel, welche ein anhaltend hohes Ansprechen gewährleisten, ein günstiges Sicherheitsprofil aufweisen und die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Grunderkrankung und assoziierte Symptome auf ein Minimum reduzieren. Insbesondere sollten auch schwer behandelbare Körperregionen, wie z.B. Kopfhaut oder Nägel, erreicht werden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ixekizumab

Die Zulassung von Ixekizumab für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, stützt sich auf drei pivotale Phase 3 Studien (UNCOVER-1, -2 und -3) [104].

UNCOVER-1 bis -3 sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Ixekizumab Dosierungsintervalle prüften. Zwei der insgesamt drei Studien (UNCOVER-2 und -3) beinhalten zusätzlich zum Placebo-Kontrollarm einen aktiven Etanercept-Vergleichsarm. Insgesamt schlossen die UNCOVER Studien 3.866 Patienten aus 21 Ländern ein, davon stammte knapp die Hälfte der Patienten aus Europa. Die demographischen und Baseline-Charakteristika der Patienten waren repräsentativ für die Zielpopulation der Indikation.

Insgesamt belegen die Zulassungsstudien konsistent einen schnellen Wirkeintritt unter Ixekizumab in Woche 1, eine bedeutsame Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptome, ein anhaltendes Ansprechen und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

Bereits eine Woche nach Beginn der Behandlung (i.e., Ixekizumab oder Placebo oder Etanercept) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ixekizumab gegenüber Placebo und Etanercept hinsichtlich der Reduktion der psoriatischen Läsionen und des Juckreizes.

In Woche 12 nach Beginn der Ixekizumab-Behandlung zeigte sich über die drei pivotalen UNCOVER-1 bis -3-Studien (integrierte Wirksamkeitsdaten) [104]:

- bei ca. neun von zehn Patienten eine Reduktion des PASI Scores um mindestens 75% (PASI 75) im Vergleich zur Baseline,
- bei ca. sieben von zehn Patienten eine mindestens nahezu vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques (PASI 90) im Vergleich zur Baseline,

- bei ca. vier von zehn Patienten eine vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques (PASI 100) im Vergleich zur Baseline,
- bei ca. acht von zehn Patienten ein reduzierter Juckreiz im Vergleich zur Baseline,
- bei 65,1% der Patienten beeinträchtigte die Psoriasis nicht die Lebensqualität (ermittelt anhand des DLQI) und
- bei 74,6% der Patienten mit einem Ansprechen auf Ixekizumab in Woche 12 zeigte sich ein anhaltendes Ansprechen unter Ixekizumab für weitere 48 Wochen: In Woche 60 zeigte sich eine Reduktion des PASI Scores um $\geq 90\%$ bei 72,3% dieser Patienten in der UNCOVER-1 Studie, bei 81,4% der Patienten in der UNCOVER-2 Studie und bei 73,2% der Patienten in der UNCOVER-3 Studie.

Die überlegene Wirksamkeit von Ixekizumab wurde über alle analysierten Subgruppen beobachtet, d.h. unabhängig von Alter, Geschlecht, Gewicht, ethnischer Zugehörigkeit, Krankheitsschwere, Lokalisation der Läsionen (z.B. auch die als schwer-behandelbar geltenden Regionen der Kopfhaut und Fingernägel) und Biologika-Vorbehandlung.

Das Sicherheitsprofil von Ixekizumab ist vergleichbar zu dem von Etanercept. Die meisten unerwünschten Ereignisse, die unter einer Ixekizumab-Behandlung auftraten, waren leicht oder moderat ausgeprägt. Generell ist Ixekizumab gut verträglich mit dem erwarteten Sicherheitsprofil eines IL-17A-Inhibitors.

Die Darreichungsform von Ixekizumab ist eine Injektionslösung in einer Fertigspritze oder in einem Fertigpen. Die Entwicklung der jeweiligen Devices erfolgte unter Einbeziehung der Bedürfnisse der Patienten.

In einer Studie an Patienten mit Psoriasis gaben 90% der Teilnehmer an, sich die subkutane Ixekizumab-Injektion zuzutrauen, sowohl hinsichtlich der Verwendung der Fertigspritze als auch des Fertigpens; sie bestätigten zudem die einfache Handhabung der entsprechenden Devices [105, 106].

Aufgrund der hohen Wirksamkeit und des günstigen Sicherheitsprofils erhielt Ixekizumab die Zulassung für die Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, unabhängig davon, ob die Patienten zuvor eine andere systemische Therapien erhalten haben, aber nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorlag.

Mit der Zulassung von Ixekizumab ist also ein neues Arzneimittel mit hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit verfügbar, welches das Portfolio bestehender Therapien der Psoriasis erweitert und zur Therapieviefalt beiträgt. Dies ist insbesondere für die chronisch verlaufende Psoriasis essentiell, da - wie in den vorherigen Absätzen beschrieben - die Patienten im Verlauf der Krankheitsgeschichte Wirkverluste der angewendeten Arzneimittel erleiden können, und so auf die Verfügbarkeit von Alternativen mit anderem Wirkmechanismus oder anderen biochemischen/pharmakokinetischen Eigenschaften angewiesen sind.

Ixekizumab deckt nach Auffassung vom pU den therapeutischen Bedarf, der im vorherigen Absatz beschrieben wurde:

Für die Frühe Nutzenbewertung von Ixekizumab im Teilanwendungsgebiet B wurde die IXORA-S Studie herangezogen. Die IXORA-S Studie ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, Double-Dummy, 2-armige, parallele Phase 3b Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf mindestens eine systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorlag.

Der primäre Endpunkt wurde in dieser Studie erreicht; Ixekizumab war Ustekinumab hinsichtlich des Erreichens eines PASI 90 bis Woche 12 überlegen. In Modul 4B werden alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit dargestellt.

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.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in Deutschland basieren auf einer orientierenden Literaturrecherche und entsprechender Angaben in den Frühen Nutzenbewertungen von Secukinumab und Apremilast [107, 108].

Für die Bestimmung der Anzahl der Patienten im Teilanwendungsgebiet B (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt) wird der Beschluss der Tragenden Gründen für die Frühe Nutzenbewertung von Apremilast herangezogen, da diese vom G-BA als valide anerkannt wurde ([109]; siehe Abschnitt 33.2.4).

1-Jahresprävalenz für die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten in Deutschland

Die 1-Jahresprävalenz wurde in vier Schritten hergeleitet:

- Schritt 1: Prävalenz der Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung.
- Schritt 2: Prävalenz der Psoriasis bei Patienten ≥ 18 Jahre.
- Schritt 3: Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Patienten ≥ 18 Jahre.
- Schritt 4: Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Patienten ≥ 18 Jahre.

Tabelle 3-3 fasst die Herleitung der 1-Jahresprävalenz erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in Deutschland zusammen.

Tabelle 3-3: Herleitung der 1-Jahresprävalenz erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in Deutschland

Population	Jahr	Anteil (Punktschätzer bzw. Spanne [min-max])	Anzahl	Quelle
1. Prävalenz ^a der Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung	2004-2007	2,5%	2.036.950 ^b	[1, 2, 110, 111]
2. Anteil von 1.) Patienten ≥ 18 Jahre	2016	84,0%	1.711.038	[112]
3. Anteil von 2.) Prävalenz ^a der Plaque-Psoriasis	2007-2015	80%-90%	1.368.830-1.539.934	[7, 8, 46]
4. Anteil von 3.) mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis	2005-2007	8,2%-39%	112.244- 600.574	[7, 110, 113]
^a 1-Jahresprävalenz.				
^b Anzahl der prävalenten Fälle ausgehend von der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2016 (Stichtag: 31. Dezember 2016).				

Schritt 1: Angaben zur Prävalenz von der Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung

Die Angaben zur Prävalenz der Psoriasis wurden der Literatur entnommen. Für Deutschland wurde konsistent über mehrere Quellen eine 1-Jahresprävalenz von 2,5% berichtet [1, 2, 110].

Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2016 (Stichtag 31. Dezember 2016: n = 81.478.000) ergibt sich damit eine Anzahl von insgesamt 2.036.950 Patienten mit der Diagnose Psoriasis, die innerhalb des letzten Jahres gestellt wurde [111].

Schritt 2: Angaben zur Prävalenz der Psoriasis bei Patienten ≥ 18 Jahre

Im Jahr 2016 beläuft sich der Anteil der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland auf 84,0% [112]. Bezogen auf die 1-Jahresprävalenz von 2,5% mit insgesamt 2.036.950 prävalenten Patienten mit Psoriasis ergibt sich somit für das Jahr 2016 eine Anzahl von 1.711.038 erwachsenen Patienten mit Psoriasis in Deutschland ($2.036.950 \cdot 0,84 = 1.711.038$).

Schritt 3: Angaben zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Patienten ≥ 18 Jahre

Zur Berechnung der Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Patienten ≥ 18 Jahre wurde ebenfalls auf Literaturquellen zurückgegriffen. Gemäß der herangezogenen Quellen ergibt sich eine (min-max) Spanne des Anteils der Patienten mit einer Plaque-Psoriasis von 80% bis 90% [5, 7, 8].

Demnach sind in Deutschland 1.368.830-1.539.934 Patienten von einer Plaques-Psoriasis betroffen ($1.711.038 \cdot 0,8 = 1.368.830$ und $1.711.038 \cdot 0,9 = 1.539.934$).

Schritt 4: Angaben zur Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Patienten ≥ 18 Jahre

Eine von Augustin et al. im Jahr 2007 durchgeführte Gesundheitsstudie, in der 2009 Patienten untersucht wurden, ergab einen Anteil von 39,0% Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bezogen auf die Gesamtpopulation (Summe aus 27,4% der Patienten mit mittelschwerer und 11,6% mit schwerer Plaque-Psoriasis) [113]. Da in dieser Studie nur Patienten aus dermatologischen Praxen und Zentren eingeschlossen wurden und Patienten mit mittelschweren bis schweren Verläufen vermehrt innerhalb dieser Facharztgruppe zu finden sind, ist von einer Überschätzung der Schweregradverteilung auszugehen.

In einem im Jahr 2015 erschienen Bericht zur Epidemiologie und Pathogenese der Psoriasis wird eine (min-max) Spanne von 20% bis 30% der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis bezogen auf alle Schweregrade angegeben [7].

Eine von Schäfer et al. auf Basis von Routinedaten einer gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführten Sekundärdatenanalyse aus dem Jahr 2005 ergab einen Anteil von 8,2% ($n = 33.981$) der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis [110]. Routinedaten einer gesetzlichen Krankenversicherung eignen sich generell als Datenquelle für epidemiologische Studien, da eine umfangreiche, überregionale Studienpopulation betrachtet werden kann, sektorenübergreifende Daten zur Diagnose und Therapie der Psoriasis vorliegen und diese abrechnungsrelevanten Daten mit hoher Validität abgebildet werden. Dennoch ist es möglich, dass Fehler in den Abrechnungsziffern und Diagnose- bzw. Verordnungskodierungen auftreten, welche die interne Validität der Auswertungen einschränken. Da keine Angaben zu Schweregrad in den Kassendaten vorhanden sind, musste über die Medikation als Proxy eine Eingrenzung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis Patienten vorgenommen werden. Vor dem Hintergrund der bereits beschriebenen Unterversorgung, ist hier ebenfalls von einer Unterschätzung auszugehen.

Aufgrund der unterschiedlichen Angaben zur Verteilung des Schweregrads einer Plaque-Psoriasis werden die Unsicherheiten der Schätzung durch eine Spanne angegeben. Diese

Spanne beträgt demnach 8,2% bis 39%, und resultiert somit in einer Spanne von 112.244-600.574 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaques-Psoriasis ($1.368.830 \cdot 0,082 = 112.244$ und $1.539.934 \cdot 0,39 = 600.574$).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

In der von Schäfer et al. durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse aus dem Jahr 2005 wurde die Psoriasis Population (N = 33.981) nach Alter und Geschlecht stratifiziert. Innerhalb der Studienpopulation war ein kontinuierlicher Anstieg der Prävalenz mit dem Alter zu verzeichnen. Der größte Anteil von Psoriasis Patienten lag in den Altersgruppen zwischen 50 und 79 Jahren (entsprechend zwischen 3,99% und 4,14%). Die Rate für die Männer war hier jeweils etwas höher als für Frauen [110].

Diese Ergebnisse zur Altersverteilung finden sich auch in Studien mit Primärdaten [114].

Gewichtsspezifische Unterschiede

Laut aktueller Ergebnisse der PsoHealth3 Studie, in der insgesamt 1.265 Patienten eingeschlossen wurden, sind Psoriasis Patienten tendenziell als übergewichtig einzustufen. Der BMI der in den Jahren 2013/2014 untersuchten Patienten lag im Durchschnitt bei 28 und war demnach signifikant höher als der durchschnittlich ermittelte BMI von 25,9 in der Normalbevölkerung [115]. Dies bestätigen auch weitere Untersuchungen des Instituts für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen, in denen das Durchschnittsgewicht eines Psoriasis Patienten zwischen 79 kg und 87,2 kg lag [116]. Der berechnete Mittelwert aus diesen Studien beträgt 83,1 kg. Demnach liegt dieser Wert ebenfalls deutlich höher als das durchschnittliche Gewicht in der deutschen Bevölkerung (≥ 18 Jahren) von 76,3 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik Mikrozensus 2013.

Zur Berechnung der Körpergewichts-abhängigen Arzneimittelkosten wird gemäß der bisherigen Verfahrensweise des G-BA der Mikrozensus herangezogen. Da dieser Wert jedoch unterhalb des mittleren Gewichts der Psoriasispatientenpopulation liegt, kann es dadurch zu einer Unterschätzung dieser Kosten kommen.

Die Inzidenz der Psoriasis in Deutschland

Im Gegensatz zu Prävalenzdaten liegen keine relevanten Publikationen zur Inzidenz der Psoriasis in Deutschland vor. Die nachfolgenden Angaben zur Inzidenz stützen sich daher auf Angaben aus europäischen Publikationen und basieren auf einer orientierenden Literaturrecherche und entsprechender Angaben in der Frühen Nutzenbewertungen von Secukinumab [108].

Tabelle 3-4: Inzidenz der Psoriasis in verschiedenen europäischen Ländern

Land	Zeitraum	Inzidenz (%)	Quelle
Übersichtsarbeit Parisi et al., 2013 [117]			
Großbritannien	1996-1997	0,14	[118]
Niederlande	1987-1988	0,13	[119]
Niederlande	1995	0,12	[119]
Weitere Publikationen			
Italien	2001	0,32 ^a	[120]
Italien	2005	0,23 ^a	[120]
^a Es wurden nur Patienten ab dem 18. Lebensjahr berücksichtigt.			

Die systematische Übersichtsarbeit von Parisi et al. gibt für Großbritannien eine Inzidenzrate von 0,14% und für die Niederlande eine Rate von 0,12% bzw. 0,13% an [117]. In der Publikation von Vena et al. wird für Italien für die Jahre 2001 und 2005 eine Inzidenzraten von 0,32% bzw. 0,23% berichtet [120]. Aus den Angaben ergibt sich somit eine Spanne von 0,12% bis 0,32%. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Inzidenzraten innerhalb Europas vergleichbar sind und somit auf die deutsche Bevölkerung übertragen werden können.

Somit errechnet sich für die deutsche Gesamtbevölkerung (Stichtag 30. Juni 2015: n = 81.459.000) eine Spanne von 97.751-260.669 inzidenter Psoriasis Patienten.

Diese Schätzung ist durch die methodischen Unterschiede der herangezogenen Publikationen mit Unsicherheiten verbunden; diese wird durch die Angabe einer Spanne dargestellt.

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.

In den folgenden fünf Jahren werden keine wesentlichen Veränderungen hinsichtlich der Prävalenz, und abgeleitet hiervon der Inzidenz der Erkrankung in Deutschland erwartet. Dies lässt sich aus den Angaben zur Prävalenz über die vergangenen Jahre ableiten [1, 2, 73, 110, 121].

Daher werden die Angaben zur Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Patienten ≥ 18 Jahre basierend auf der vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungsentwicklung für die Jahre 2017 bis 2022 [112] weiter fortgeschrieben, wie in Tabelle 3-5 gezeigt.

Tabelle 3-5: Fünf-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Patienten ≥ 18 Jahre

Jahr	Bevölkerung	Untere Spanne	Obere Spanne
2017	81.554.000	112.349	601.135
2018	81.573.000	112.375	601.275
2019	81.533.000	112.320	600.980
2020	81.434.000	112.183	600.250
2021	81.274.000	111.963	599.071
2022	81.102.000	111.726	597.803

Quelle: Ergebnisse der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2013). Variante-01 (G1-L1-W1) [111]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation^a (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ixekizumab (für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt ^a).	37.440-112.192 ^b	32.400-97.100 ^c
PUVA: Psoralen und Ultraviolett A Licht. ^a Zielpopulation bezieht sich auf das Teilanwendungsgebiet B (siehe auch Tabelle 3-1). ^b Angaben entsprechend der Frühen Nutzenbewertung von Apremilast; Modul 3A [107]. ^c Angaben entsprechend der Frühen Nutzenbewertung von Apremilast (Modul 3A) und dem entsprechenden Beschluss des G-BA [109].		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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.

Der G-BA hat die Herleitung der Zielpopulation aus dem Dossier zur Frühen Nutzenbewertung von Apremilast als valide anerkannt und somit die Größe der Zielpopulation wie oben dargestellt benannt [107]. Die Firma Novartis stellte in der Frühen Nutzenbewertung von Secukinumab bereits eine andere Herleitung der Anzahl der Patienten im Teilanwendungsgebiet B (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben) dar [108]. Die Anzahl der dort dargestellten Patienten ist nach Auffassung des pU eine präzisere Annäherung an die Versorgungsrealität. Eine im vorliegenden Modul dargestellte, eigene Herleitung des pU kommt zu einem ähnlichen Ergebnis: 5.859 – 45.301 Patienten, siehe Tabelle 3-7.

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B durch den pU

Population	Jahr	Anteil (Punktschätzer bzw. Spanne)	Anzahl	Quelle
1. Anzahl erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaquesoriasis	2005-2007	Herleitung siehe Tabelle 3-3	112.244- 600.574	[7, 110, 113]
2. Anteil von 1.) - Patienten in GKV	2015	87%	97.652-522.499	[122]
3. Anteil von 2.) - Anzahl der Patienten, die systemisch behandelt werden	2008	30%	29.296-156.750	[123]
Teilanwendungsgebiet B 4. Anteil von 3.) – Anzahl der Patienten, bei denen bisherige konventionelle Therapien nicht angesprochen haben	2005	20%-28,9%	5.859 – 45.301	[124]

Spannen geben jeweils die min-max Bereiche an.

Obwohl der pU die eigens ermittelte Patientenanzahl als realistisch ansieht, wird im weiteren Verlauf dem G-BA Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Apremilast Rechnung getragen [109].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ixekizumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt ^a .	erheblich	32.400-97.100
PUVA: Psoralen und Ultraviolett A Licht.			
^a Teilanwendungsgebiet B.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein medizinischer Zusatznutzen liegt für Ixekizumab für die gesamte Population im Teilanwendungsgebiet B vor. Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein medizinischer Zusatznutzen besteht, entsprechen daher der Anzahl der GKV-Patienten im Teilanwendungsgebiet B (siehe Tabelle 3-6). Es wird daher auf die dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.4 verwendet und zitiert werden, verwiesen.

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.

Um verlässliche Informationen zu Inzidenz und Prävalenz der Plaques-Psoriasis, sowie deren zukünftiger Entwicklung in Deutschland angeben zu können, wurden eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

Die Berechnung der Anzahl der relevanten GKV-Patienten erfolgte auf Basis der publizierten Prävalenz- und Inzidenzzahlen für Deutschland. Um valide Informationen über die Verteilung des Schweregrades zu erhalten, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Die Literaturrecherche wurde im Dezember 2016 in den Datenbanken und Suchmaschinen Medline, Google Scholar und Google durchgeführt. Gesucht wurde nach unterschiedlichen Kombinationen der Begriffe „Plaque-Psoriasis“ in Verbindung mit „Schweregrad“, „Prognose“, „Therapie“, sowie geeigneter Synonyme – bei der Suche wurde eine möglichst hohe Sensitivität angestrebt. Identifizierte Literaturstellen wurden anschließend gesichtet, sowie Vorwärts- und Rückwärtssuchen relevanter Literaturstellen mittels Google Scholar oder händisch durchgeführt. Referenzen wurden nicht verwendet, sofern die Literaturstelle von mangelnder Aktualität war oder es sich um Einzelfallstudien handelte. Weiterhin wurden Daten der medizinisch-wissenschaftlichen Fachliteratur herangezogen. Alle Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie der Plaque-Psoriasis bewertet.

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten im Teilanwendungsgebiet B wurde der Beschluss des G-BA zu Apremilast herangezogen.

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. Augustin, M., Chapnik, J., Gupta, S., Buesch, K., Radtke, M. Psoriasis causes high costs, reduces productivity at work and quality of life. [German]. Aktuelle Dermatologie 2011; 37(10): 353-359.

2. Augustin, M., Glaeske, G., Schafer, I., Rustenbach, S. J., Hoer, A. et al. Processes of psoriasis health care in Germany - Long-term analysis of data from the statutory health insurances. [German, English]. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology 2012; 10(9): 648-656.

3. Perera, G. K., Di Meglio, P., Nestle, F. O. Psoriasis. *Annu Rev Pathol* 2012; 7: 385-422.
4. World Health Organization. A67/VR/9 - SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY - Psoriasis [online]. Stand: 24.05.2014. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R9-en.pdf [Zugriff: 25.01.2017]. 2014.
5. Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U., Ockenfels, H. M., Philipp, S. et al. Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris - Update 2011 [online]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf [Zugriff: 24.07.2016]. 2011.
6. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz[®] [online]. Stand: 10.2016 [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
7. Boehncke, W. H., Schon, M. P. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386(9997): 983-94.
8. Nestle, F. O., Kaplan, D. H., Barker, J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361(5): 496-509.
9. Lonnberg, A. S., Zachariae, C., Skov, L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014; 7: 251-9.
10. Christophers, E., Segaert, S., Milligan, G., Molta, C. T., Boggs, R. Clinical improvement and satisfaction with biologic therapy in patients with severe plaque psoriasis: results of a European cross-sectional observational study. *Journal of Dermatological Treatment* 2013; 24(3): 193-8.
11. Gaffen, S. L., Kramer, J. M., Yu, J. J., Shen, F. The IL-17 cytokine family. *Vitam Horm* 2006; 74: 255-82.
12. Harper, E. G., Guo, C., Rizzo, H., Lillis, J. V., Kurtz, S. E. et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2009; 129(9): 2175-83.
13. Martin, D. A., Towne, J. E., Kricorian, G., Klekotka, P., Gudjonsson, J. E. et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol* 2013; 133(1): 17-26.

14. Guttman-Yassky, E., Lowes, M. A., Fuentes-Duculan, J., Zaba, L. C., Cardinale, I. et al. Low expression of the IL-23/Th17 pathway in atopic dermatitis compared to psoriasis. *J Immunol* 2008; 181(10): 7420-7.
15. Wuepper, K. D., Coulter, S. N., Haberman, A. Psoriasis vulgaris: a genetic approach. *J Invest Dermatol* 1990; 95(5 Suppl): 2S-4S.
16. Bowcock, A. M. The genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005; 6: 93-122.
17. Harden, J. L., Krueger, J. G., Bowcock, A. M. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64: 66-73.
18. Capon, F., Semprini, S., Dallapiccola, B., Novelli, G. Evidence for interaction between psoriasis-susceptibility loci on chromosomes 6p21 and 1q21. *Am J Hum Genet* 1999; 65(6): 1798-800.
19. Nair, R. P., Henseler, T., Jenisch, S., Stuart, P., Bichakjian, C. K. et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet* 1997; 6(8): 1349-56.
20. Nair, R. P., Stuart, P., Henseler, T., Jenisch, S., Chia, N. V. et al. Localization of psoriasis-susceptibility locus PSORS1 to a 60-kb interval telomeric to HLA-C. *Am J Hum Genet* 2000; 66(6): 1833-44.
21. Trembath, R. C., Clough, R. L., Rosbotham, J. L., Jones, A. B., Camp, R. D. et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997; 6(5): 813-20.
22. Veal, C. D., Clough, R. L., Barber, R. C., Mason, S., Tillman, D. et al. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. *J Med Genet* 2001; 38(1): 7-13.
23. Johnson, M. A., Armstrong, A. W. Clinical and histologic diagnostic guidelines for psoriasis: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 44(2): 166-72.

24. Armstrong, A. W., Armstrong, E. J., Fuller, E. N., Sockolov, M. E., Voyles, S. V. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol* 2011; 165(6): 1162-8.
25. Fortes, C., Mastroeni, S., Leffondre, K., Sampogna, F., Melchi, F. et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141(12): 1580-4.
26. Cassano, N., Vestita, M., Apruzzi, D., Vena, G. A. Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs. *Int J Dermatol* 2011; 50(11): 1323-31.
27. Farkas, A., Kemeny, L. Psoriasis and alcohol: is cutaneous ethanol one of the missing links? *Br J Dermatol* 2010; 162(4): 711-6.
28. Fry, L. Psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119(4): 445-61.
29. Papp, K., Valenzuela, F., Poulin, Y., Bernstein, G., Wasel, N. Epidemiology of moderate-to-severe plaque psoriasis in a Canadian surveyed population. *J Cutan Med Surg* 2010; 14(4): 167-74.
30. Lin, T. Y., See, L. C., Shen, Y. M., Liang, C. Y., Chang, H. N. et al. Quality of life in patients with psoriasis in northern Taiwan. *Chang Gung Med J* 2011; 34(2): 186-96.
31. Manjula, V. D., Sreekiran, S., Saril, P. S., Sreekanth, M. P. A study of psoriasis and quality of life in a tertiary care teaching hospital of Kottayam, Kerala. *Indian J Dermatol* 2011; 56(4): 403-6.
32. Liebram, C. Formen der Schuppenflechte. [online]. Stand: 12.2015. URL: <http://www.psoriasis-netz.de/schuppenflechte-formen> [Zugriff: 08.12.2016]. 2015.
33. Henseler, T., Christophers, E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13(3): 450-6.
34. Ayala, F. Clinical presentation of psoriasis. *Reumatismo* 2007; 59 Suppl 1: 40-5.
35. DermNet New Zealand. Psoriasis [online]. URL: <http://www.dermnetnz.org/topics/psoriasis/> [Zugriff: 08.2014]. 2014.

36. Augustin, M., Reich, K., Blome, C., Schafer, I., Laass, A. et al. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol* 2010; 163(3): 580-5.
37. Rich, P., Scher, R. K. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 206-12.
38. Reich, A., Welz-Kubiak, K., Rams, L. Apprehension of the disease by patients suffering from psoriasis. *Postep Dermatol Alergol* 2014; 31(5): 289-93.
39. Szepietowski, J. C., Reich, A. Pruritus in psoriasis: An update. *Eur J Pain* 2016; 20(1): 41-6.
40. Amatya, B., Wennersten, G., Nordlind, K. Patients' perspective of pruritus in chronic plaque psoriasis: a questionnaire-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(7): 822-6.
41. Globe, D., Bayliss, M. S., Harrison, D. J. The impact of itch symptoms in psoriasis: results from physician interviews and patient focus groups. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 62.
42. Stinco, G., Trevisan, G., Piccirillo, F., Pezzetta, S., Errichetti, E. et al. Pruritus in chronic plaque psoriasis: a questionnaire-based study of 230 Italian patients. *Acta Dermatovenerol Croat* 2014; 22(2): 122-8.
43. Korman, N. J., Zhao, Y., Li, Y., Liao, M., Tran, M. H. Clinical symptoms and self-reported disease severity among patients with psoriasis - Implications for psoriasis management. *J Dermatolog Treat* 2015; 26(6): 514-9.
44. Ljosaa, T. M., Rustoen, T., Mork, C., Stubhaug, A., Miaskowski, C. et al. Skin pain and discomfort in psoriasis: an exploratory study of symptom prevalence and characteristics. *Acta Derm Venereol* 2010; 90(1): 39-45.
45. Patrino, C., Napolitano, M., Balato, N., Ayala, F., Megna, M. et al. Psoriasis and skin pain: instrumental and biological evaluations. *Acta Derm Venereol* 2015; 95(4): 432-8.
46. Nast, A., Gisondi, P., Ormerod, A. D., Saiag, P., Smith, C. et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 [online]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001->

[DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88](#) [Zugriff: 13.01.2017]. 2015.

47. Gerdes, S., Mrowietz, U., Boehncke, W. Komorbidität bei Psoriasis vulgaris. *Der Hautarzt* 2016; 67(6): 438-444.

48. Gerdes, S., Mrowietz, U. [Comorbidities and psoriasis. Impact on clinical practice]. *Hautarzt* 2012; 63(3): 202-13.

49. Amherd-Hoekstra, A., Naher, H., Lorenz, H. M., Enk, A. H. Psoriatic arthritis: a review. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(5): 332-9.

50. Edson-Heredia, E., Zhu, B., Lefevre, C., Wang, M., Barrett, A. et al. Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriatic or psoriatic arthritis: a retrospective study using Clinical Practice Research Datalink. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(5): 955-63.

51. Horreau, C., Pouplard, C., Brenaut, E., Barnetche, T., Misery, L. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27 Suppl 3: 12-29.

52. Khalid, U., Hansen, P. R., Gislason, G. H., Lindhardsen, J., Kristensen, S. L. et al. Psoriasis and new-onset diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetes Care* 2013; 36(8): 2402-7.

53. Kurd, S. K., Troxel, A. B., Crits-Christoph, P., Gelfand, J. M. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2010; 146(8): 891-5.

54. Maradit-Kremers, H., Icen, M., Ernste, F. C., Dierkhising, R. A., McEvoy, M. T. Disease severity and therapy as predictors of cardiovascular risk in psoriasis: a population-based cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(3): 336-43.

55. Mehta, N. N., Azfar, R. S., Shin, D. B., Neimann, A. L., Troxel, A. B. et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *European Heart Journal* 2010; 31(8): 1000-6.

56. Takeshita, J., Wang, S., Shin, D. B., Mehta, N. N., Kimmel, S. E. et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol* 2015; 151(2): 161-9.
57. Gelfand, J. M., Troxel, A. B., Lewis, J. D., Kurd, S. K., Shin, D. B. et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007; 143(12): 1493-9.
58. Rapp, S. R., Feldman, S. R., Exum, M. L., Fleischer, A. B., Jr., Reboussin, D. M. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(3 Pt 1): 401-7.
59. Krueger, G., Koo, J., Lebwohl, M., Menter, A., Stern, R. S. et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137(3): 280-4.
60. Ginsburg, I. H., Link, B. G. Feelings of stigmatization in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(1): 53-63.
61. Schmid-Ott, G., Kunsebeck, H. W., Jager, B., Sittig, U., Hofste, N. et al. Significance of the stigmatization experience of psoriasis patients: a 1-year follow-up of the illness and its psychosocial consequences in men and women. *Acta Derm Venereol* 2005; 85(1): 27-32.
62. Vardy, D., Besser, A., Amir, M., Gesthalter, B., Biton, A. et al. Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147(4): 736-42.
63. Weiss, S. C., Kimball, A. B., Liewehr, D. J., Blauvelt, A., Turner, M. L. et al. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(4): 512-8.
64. Sampogna, F., Tabolli, S., Abeni, D. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(3): 299-303.
65. Lebwohl, M. G., Bachelez, H., Barker, J., Girolomoni, G., Kavanaugh, A. et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(5): 871-881.e30.

66. Wozel, G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clinics in Dermatology* 2008; 26(5): 448-59.
67. Radtke, M. A., Mrowietz, U., Feuerhahn, J., Harter, M., von Kiedrowski, R. et al. Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13(7): 674-90.
68. Kimball, A. B., Gieler, U., Linder, D., Sampogna, F., Warren, R. B. et al. Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(9): 989-1004.
69. Basra, M. K., Fenech, R., Gatt, R. M., Salek, M. S., Finlay, A. Y. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; 159(5): 997-1035.
70. European Medicines Agency (EMA). GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS. [online]. Stand: 11.2004. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf [Zugriff: 08.12.2016]. 2004.
71. Mrowietz, U., Kragballe, K., Reich, K., Spuls, P., Griffiths, C. E. et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303(1): 1-10.
72. Finlay, A. Y. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; 152(5): 861-7.
73. Augustin, M., Kruger, K., Radtke, M. A., Schwippl, I., Reich, K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology* 2008; 216(4): 366-72.
74. Reich, K., Griffiths, C. E. The relationship between quality of life and skin clearance in moderate-to-severe psoriasis: lessons learnt from clinical trials with infliximab. *Arch Dermatol Res* 2008; 300(10): 537-44.
75. National Institute for Health and Clinical Excellence. Psoriasis - The assessment and management of psoriasis [online]. Stand: 10.2012. URL: www.nice.org.uk/guidance/cg153 [Zugriff: 11.01.2017]. 2012.

76. Puig, L., Carrascosa, J. M., Carretero, G., de la Cueva, P., Lafuente-Urrez, R. F. et al. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(8): 694-709.
77. Celgene Europe Ltd. Fachinformation Otezla® Filmtabletten [online]. Stand: 12.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
78. Langenbruch, A., Radtke, M. A., Jacobi, A., Purwins, S., Haack, K. et al. Quality of psoriasis care in Germany: results of the national health care study "PsoHealth3". *Arch Dermatol Res* 2016; 308(6): 401-8.
79. Gutknecht, M., Augustin, M., Rustenbach, S. J., Schäfer, I. Evaluation of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) as Patient Relevant Outcome in the Benefit Assessment of Psoriasis Therapies. *Value in Health* 2013; 16(7): A603.
80. Takeshita, J., Callis Duffin, K., Shin, D. B., Krueger, G. G., Robertson, A. D. et al. Patient-reported outcomes for psoriasis patients with clear versus almost clear skin in the clinical setting. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(4): 633-41.
81. Griffiths, C. E., Reich, K., Lebwohl, M., van de Kerkhof, P., Paul, C. et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015; 386(9993): 541-51.
82. MaritzCX GmbH. Patientenpräferenzstudie in der Indikation Plaque-Psoriasis - Studienbericht. 2016.
83. Klaassen, K. M., van de Kerkhof, P. C., Pasch, M. C. Nail Psoriasis, the unknown burden of disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(12): 1690-5.
84. Young Park, J., Hyun Rim, J., Beom Choe, Y., Il Youn, J. Facial psoriasis: comparison of patients with and without facial involvement. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(4): 582-4.
85. Rich, P., Bourcier, M., Sofen, H., Fakharzadeh, S., Wasfi, Y. et al. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol* 2014; 170(2): 398-407.
86. Pasch, M. C. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs* 2016; 76(6): 675-705.

87. Saurat, J. H., Stingl, G., Dubertret, L., Papp, K., Langley, R. G. 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.
88. Reich, K., Mrowietz, U., Radtke, M. A., Thaci, D., Rustenbach, S. J. et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res* 2015; 307(10): 875-83.
89. Gordon, K., Papp, K., Poulin, Y., Gu, Y., Rozzo, S. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(2): 241-51.
90. Leman, J., Burden, A. Treatment of severe psoriasis with infliximab. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(6): 1165-76.
91. Schmitt, J., Rosumeck, S., Thomaschewski, G., Sporbeck, B., Haufe, E. et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014; 170(2): 274-303.
92. Thaci, D., Blauvelt, A., Reich, K., Tsai, T. F., Vanaclocha, F. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(3): 400-9.
93. van Lümig, P. P., van de Kerkhof, P. C., Boezeman, J. B., Driessen, R. J., de Jong, E. M. Adalimumab therapy for psoriasis in real-world practice: efficacy, safety and results in biologic-naïve vs. non-naïve patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(5): 593-600.
94. Arnold, T., Schaarschmidt, M. L., Herr, R., Fischer, J. E., Goerdts, S. et al. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14(11): 1089-1099.
95. Langley, R. G., Elewski, B. E., Lebwohl, M., Reich, K., Griffiths, C. E. et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371(4): 326-38.
96. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx). Modul 4A. [online]. Stand: 05.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-862/2015-05-29_Modul4A_Secukinumab.pdf [Zugriff: 24.07.2016]. 2015.

97. Al-Suwaidan, S. N., Feldman, S. R. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(5 Pt 1): 796-802.
98. Linden, K. G., Weinstein, G. D. Psoriasis: current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med* 1999; 107(6): 595-605.
99. Reich, K., Mrowietz, U. Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5(7): 566-74.
100. Kircik, L. H., Gonzalez, M. E. How and when to use biologics in psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(8 Suppl ODAC Conf Pt 2): s106-17.
101. Weger, W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol* 2010; 160(4): 810-20.
102. Augustin, M., Alvaro-Gracia, J. M., Bagot, M., Hillmann, O., van de Kerkhof, P. C. et al. A framework for improving the quality of care for people with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 Suppl 4: 1-16.
103. Puig, L., Bordas, X., Carrascosa, J. M., Dauden, E., Ferrandiz, C. et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100(4): 277-86.
104. European Medicines Agency. Assessment Report - Taltz [online]. Stand: 25. Februar 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003943/WC500205806.pdf. 2016.
105. Bagel, J., Duffin, K. C., Bukhalo, M., Bobonich, M., Gill, A. et al. Ease of Use and Confidence Using Autoinjector to Administer Ixekizumab in a Phase 3 Trial Evaluated With the Subcutaneous Administration Assessment Questionnaire (SQAAQ). 74th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. Washington, DC. 2016.
106. Duffin, K. C., Bukhalo, M., Bobonich, M., Gill, A., Zhao, F. et al. Ease of Use and Confidence Using Prefilled Syringe to Administer Ixekizumab in a Phase 3 Trial (UNCOVER-A) Evaluated With the Subcutaneous Administration Assessment Questionnaire (SQAAQ). 74th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. Washington, DC. 2016.

107. Celgene GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Apremilast (Otezla). Modul 3A. [online]. Stand: 02.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-790/2015-02-13_Modul3B_Apremilast.pdf [Zugriff: 24.07.2016]. 2015.

108. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx). Modul 3A. [online]. Stand: 05.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-861/2015-05-29_Modul3A_Secukinumab.pdf [Zugriff: 24.07.2016]. 2015.

109. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apremilast. 2015.

110. Schafer, I., Rustenbach, S. J., Radtke, M., Augustin, J., Glaeske, G. et al. [Epidemiology of psoriasis in Germany--analysis of secondary health insurance data]. [German]. Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)) 2011; 73(5): 308-313.

111. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand [online]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=973EAB2B9987E10DCF178363518C2BC5.tomcat_GO_2_1?operation=previous&levelindex=2&levelid=1481725077905&step=2 [Zugriff: 14.12.2016]. 2016.

112. Statistisches Bundesamt. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland [online]. URL: <https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&a=18,65&g> [Zugriff: 14.12.2016]. 2016.

113. Augustin, M., Reich, K., Reich, C., Purwins, S., Jeff Rustenbach, S. et al. Quality of psoriasis care in Germany--results of the national study PsoHealth 2007. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6(8): 640-5.

114. Schaefer, I., Rustenbach, S. J., Zimmer, L., Augustin, M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. Dermatology 2008; 217(2): 169-72.

115. Jacobi, A., Langenbruch, A., Purwins, S., Augustin, M., Radtke, M. A. Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. Dermatology 2015; 231(3): 231-8.

116. Augustin, M., Spehr, C., Radtke, M. A., Boehncke, W. H., Luger, T. et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12(1): 48-57.
117. Parisi, R., Symmons, D. P., Griffiths, C. E., Ashcroft, D. M. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133(2): 377-85.
118. Huerta, C., Rivero, E., Montoro, M. A., Garcia-Rodriguez, L. A. Risk factors for intestinal ischaemia among patients registered in a UK primary care database: a nested case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(8): 969-78.
119. Donker, G. A., Foets, M., Spreeuwenberg, P., van der Werf, G. T. [Management of psoriasis in family practice is now in closer agreement with the guidelines of the Netherlands Society of Family Physicians]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142(24): 1379-83.
120. Vena, G. A., Altomare, G., Ayala, F., Berardesca, E., Calzavara-Pinton, P. et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol* 2010; 20(5): 593-8.
121. Augustin, M., Strömer, K., Reusch, M., Simon, J., Radtke, M. Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. 2014.
122. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2015 [online]. Stand: 16.03.2016. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2015.pdf [Zugriff: 24.01.2017]. 2016.
123. Nast, A., Reytan, N., Rosumeck, S., Erdmann, R., 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(11): 1337-42.
124. Feldman, S. R., Evans, C., Russell, M. W. Systemic treatment for moderate to severe psoriasis: estimates of failure rates and direct medical costs in a north-eastern US managed care plan. *J Dermatolog Treat* 2005; 16(1): 37-42.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Kosten einer Behandlung mit Ixekizumab und den jeweiligen ZVT anhand der Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch dargestellt. Zusätzlich werden die Kosten relevanter Zusatzleistungen für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) angegeben und daraus die Jahrestherapiekosten berechnet.

Gemäß des G-BA Beschlusses zur Frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Secukinumab bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt [1], da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von Körpergewichts-abhängig zu dosierenden Arzneimitteln wird das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ zu Grunde gelegt [2]. Da dieser Wert jedoch unterhalb des mittleren Gewichts der Psoriasis Population liegt, kann es dadurch zu einer Unterschätzung dieser Kosten kommen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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				
Ixekizumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> alle 4 Wochen (1 x 80 mg s.c.)	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet B				
Adalimumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> alle 14 Tage (40 mg s.c.)	26	1
Infliximab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> alle 8 Wochen (5 mg/kg i.v.)	6,5	1
Ustekinumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> alle 12 Wochen (45 mg s.c. ^a)	4,3	1
<p>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.</p>				
<p>i.v.:intravenös; s.c.: subkutan. ^a Empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht unter 100 kg. Angaben zum Behandlungsmodus beziehen sich ausschließlich auf die Erhaltungstherapie.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ixekizumab

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [3].

Die Erhaltungsdosis beträgt 80 mg Ixekizumab s.c. alle 4 Wochen.

Adalimumab

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [4].

In der Erhaltungstherapie beträgt die empfohlene Dosierung für erwachsene Patienten 40 mg Adalimumab s.c. alle 14 Tage.

In der Erhaltungsphase wird mit 26 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr gerechnet.

Infliximab

Infliximab ist 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 [5].

Die Erhaltungsdosis von Infliximab beträgt 5 mg/kg i.v. alle acht Wochen.

Somit wird in der Erhaltungstherapie mit 6,5 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr gerechnet.

Ustekinumab

Ustekinumab ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden [6].

In der Erhaltungsphase beträgt die empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht unter 100 kg 45 mg Ustekinumab s.c. alle zwölf Wochen; für Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg beträgt die Dosis 90 mg alle zwölf Wochen. Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht von > 100 kg wird für die Kostendarstellung allerdings nicht weiter berücksichtigt, da gemäß Abschnitt 3.2.3 von einem durchschnittlichen Körpergewicht in der deutschen Bevölkerung (≥ 18 Jahren) von 76,3 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik Mikrozensus 2013 ausgegangen wird.

Abschließend kann von 4,3 Behandlungstagen in der Erhaltungsphase pro Patient und Jahr ausgegangen werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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			
Ixekizumab	Zielpopulation	Kontinuierlich	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet B			
Adalimumab	Zielpopulation	Kontinuierlich	26
Infliximab	Zielpopulation	Kontinuierlich	6,5
Ustekinumab	Zielpopulation	Kontinuierlich	4,3
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 zugrunde liegende 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 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (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				
Ixekizumab	Zielpopulation	13	80 mg (s.c.)	Amtliche DDD nicht verfügbar. Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.040 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet B				
Adalimumab	Zielpopulation	26	40 mg (s.c.)	359 DDD (amtliche DDD: 2,9 mg)
Infliximab	Zielpopulation	6,5	5 mg/kg (i.v.)	661 DDD (amtliche DDD: 3,75 mg)
Ustekinumab	Zielpopulation	4,3	45 mg (s.c.)	358 DDD (amtliche DDD: 0,54 mg)
DDD: Defined Daily Dose ; i.v.: intravenös; s.c.: subkutan.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 3-11 genannten Arzneimittel wurde mittels Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels und der Angaben der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2016 ermittelt. Die Fassung wurde vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information herausgegeben.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch in DDD der einzelnen Arzneimittel aus Tabelle 3-11 wurde wie folgt hergeleitet.

1. Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge pro Patient und Jahr (Jahresverbrauch)

Zur Berechnung der benötigten Gesamtwirkstoffmenge an pro Patient und Jahr wurde die Anzahl der Behandlungstage mit der verabreichten Wirkstoffmenge pro Gabe multipliziert. Für Infliximab wurde zur Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge von einem durchschnittlichen Körpergewicht in der deutschen Bevölkerung (≥ 18 Jahren) von 76,3 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik Mikrozensus 2013, ausgegangen.

Tabelle 3-12: Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Arzneimittel	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Verbrauch pro Gabe	Gesamtmenge pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ixekizumab	13	80 mg	1.040 mg (13 x 80 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet B			
Adalimumab	26	40 mg	1.040 mg (26 x 40 mg)
Infliximab	6,5	5 mg/kg	2.480 mg (6,5 x [5 mg x 76,3 kg])
Ustekinumab	4,3	45 mg	193,5 mg (4,3 x 45 mg)

2. Berechnung der DDD für die jeweiligen Arzneimittel und Angabe der amtlichen DDD

Zur Berechnung der DDD für die jeweiligen Arzneimittel wurde die berechnete Gesamtmenge an Wirkstoff pro Jahr durch die amtliche DDD (Angaben der DDD in der amtlichen deutschen ATC Klassifikation) dividiert.

Tabelle 3-13: Berechnung der DDD des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Arzneimittel	Gesamtmenge pro Jahr	Amtliche DDD	Berechnete DDD (gerundet)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ixekizumab	1.040 mg	nicht verfügbar	Jahresdurchschnittsverbrauch: 1,04 g
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet B			
Adalimumab	1.040 mg	2,9 mg	$1.040 \text{ mg} / 2,9 \text{ mg} = 359 \text{ DDD}$
Infliximab	2.480 mg	3,75 mg	$2.480 \text{ mg} / 3,75 \text{ mg} = 661 \text{ DDD}$
Ustekinumab	193,5 mg	0,54 mg	$193,5 \text{ mg} / 0,54 \text{ mg} = 358 \text{ DDD}$
DDD: Defined Daily Dose.			

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese

angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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 Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ixekizumab	5.805,62 €(3 Pens á 80 mg)	5.475,56 €[1,77 € ^a , 328,29 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet B		
Adalimumab	5.231,36 €(6 Fertigspritzen oder -Pens á 40 mg)	4.934,10 €[1,77 € ^a , 295,49 € ^b]
Infliximab ^d	3.751,43 €(4 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)	3.497,27€[1,77 € ^a , 210,97€ ^b , 41,42€ ^c]
Ustekinumab	5.021,41 €(1 Fertigspritze á 45 mg)	4.736,14 €[1,77 € ^a , 283,50 € ^b]
^a Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 EUR). ^b Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V. ^c Preismoratoriumsrabatt nach § 130 a Abs. 3 a SGB V. ^d Ein Infliximab-Biosimilar ist verfügbar. Aufgrund des geringen Marktanteils und der mangelnden Substituierbarkeit von Biosimilars wird hier jedoch der Remicade-Preis angegeben		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der jeweiligen ZVT wurde der Lauer-Taxe online (Stand 16.12.2016) entnommen [7].

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € sowie den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V.

Ixekizumab

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für zwei bzw. drei Pens à 80 mg Ixekizumab die folgenden Kosten für die GKV:

Tabelle 3-15: Kosten von Ixekizumab für die GKV

Arzneimittel	Kosten pro Packung in Euro	Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Euro	Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V in Euro	Preismoratoriumsrabatt nach § 130 a Abs 3 a SGB V in Euro	Menge pro Packung	Kosten pro Stück in Euro
Ixekizumab	5.805,62	1,77	328,29	0	3	1.825,19
	3.889,52	1,77	218,86	0	2	1.834,45

Die Packung mit drei Pens ist die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt.

Adalimumab

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für 2 bzw. 6 Fertigspritzen oder – Pens à 40 mg Adalimumab die folgenden Kosten für die GKV (Tabelle 3-16):

Tabelle 3-16: Kosten von Adalimumab für die GKV

Arzneimittel	Kosten pro Packung in Euro	Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Euro	Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V in Euro	Preismoratoriumsrabatt nach § 130 a Abs 3 a SGB V in Euro	Menge pro Packung	Kosten pro Stück in Euro
Adalimumab	5.231,36	1,77	295,49	0	6	822,35
	1.878,68	1,77	104,02	0	2	886,45

Die Packung mit 6 Fertigspritzen ist die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt.

Infliximab

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die verschiedenen Packungsgrößen mit zwei, drei, vier oder fünf Durchstechflaschen à 100 mg Pulver Infliximab zur Herstellung einer Infusionslösung die folgenden Kosten für die GKV (Tabelle 3-17):

Tabelle 3-17: Kosten von Infliximab für die GKV

Arzneimittel	Kosten pro Packung in Euro	Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Euro	Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V in Euro	Preismoratoriumsrabatt nach § 130 a Abs. 3 a SGB V in Euro	Menge pro Packung (Durchstechflasche)	Kosten pro Stück (Durchstechflasche) in Euro
Infliximab	4.674,97	1,77	263,72	51,78	5	871,54
	3.751,43	1,77	210,97	41,42	4	874,32
	2.827,92	1,77	158,23	31,07	3	878,95
	1.904,37	1,77	105,49	20,71	2	888,20

Da das Durchschnittsgewicht für Patienten 76,3 kg, ist (Abschnitt 3.2.3), wird durchschnittlich eine Packung mit mindestens vier Durchstechflaschen (5 mg/kg) pro Patient benötigt. Somit ist die Packung mit 4 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt. Ein Infliximab-Biosimilar ist verfügbar. Aufgrund des geringen Marktanteils und der mangelnden Substituierbarkeit von Biosimilars werden jedoch die Kosten von Remicade berücksichtigt.

Ustekinumab

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die jeweiligen Packungen (1 Fertigspritze à 45 mg Ustekinumab oder 1 Fertigspritze à 90 mg Ustekinumab) die folgenden Kosten für die GKV (Tabelle 3-18):

Tabelle 3-18: Kosten von Ustekinumab für die GKV

Arzneimittel	Kosten pro Packung in Euro	Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Euro	Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V in Euro	Preismoratoriumsrabatt nach § 130 a SGB Va Abs. 3 a SGB V in Euro	Menge pro Packung (Fertigspritze)	Kosten pro Stück (Fertigspritze) in Euro
Ustekinumab 45 mg	5.021,41	1,77	283,50	0	1	4.736,14
Ustekinumab 90 mg	5.021,41	1,77	283,50	0	1	4.736,14

Der Preis ist somit für beide Wirkstärken identisch. Die Dosierungsempfehlung von 90 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von > 100 kg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da gemäß Abschnitt 3.2.3 von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg ausgegangen wird.

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 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 3-19 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 3-19: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixekizumab	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1 x vor der Therapie	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet B				
Adalimumab	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1 x vor Therapie	1
		Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	1 x vor Therapie	1
		Virale Hepatitis Serologie	1 x vor Therapie	1
Infliximab	Zielpopulation	Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge	1 x pro Behandlung	6,5
		Herstellung parenteraler Lsg. mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Behandlung	6,5
		Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung) inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1 x vor Therapie	1
		Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	1 x vor Therapie	1

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
		Virale Hepatitis Serologie	1 x vor Therapie	1
Ustekinumab	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung) inkl. Tuberkulin-Hauttest ohne Röntgen-Thorax-Aufnahme	1 x vor Therapie	1
		Während und nach der Behandlung muss engmaschig auf Tuberkulose-Symptome überprüft werden	vor jeder Injektion	4,3
HBV: Hepatitis B Virus; Lsg.: Lösung.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Ixekizumab und den jeweiligen ZVT entnommen. Für alle Therapien wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen.

Ixekizumab

Ixekizumab darf Patienten mit aktiver Tuberkulose (TB) nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit latenter TB sollte vor Behandlungsbeginn mit Ixekizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden. Somit soll vor der Therapie mit Ixekizumab ein Tuberkulose-Ausschluss erfolgen [3].

Adalimumab

Bei einer Therapie mit Adalimumab müssen Patienten laut Fachinformation im Hinblick auf Infektionen, vor, während (einmal pro Quartal) und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Zudem müssen Patienten vor Beginn der Behandlung sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Geeignete Screening-Tests wie ein Tuberkulin-Hauttest und eine Röntgen-Thoraxaufnahme sollten dafür bei allen Patienten durchgeführt werden. Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn der Therapie mit Adalimumab auf eine HBV-Infektion untersucht werden [4].

Infliximab

Laut Fachinformation ist Infliximab intravenös über einen Zeitraum von 2 Stunden zu verabreichen. Die Herstellung einer parenteralen Infliximab-Lösung erfolgt vor jeder Behandlung durch die Apotheke und wird über die sogenannte Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) abgerechnet. Alle Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde, sind nach der Infusion mindestens 1-2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten; hierfür fallen pro Behandlung Infusionskosten für ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge an. Die anfallenden Kosten zur Herstellung und Verabreichung einer Infusion fallen während der Erhaltungsphase 6,5-mal pro Jahr an. Bevor mit der Behandlung begonnen wird, müssen alle Patienten hinsichtlich einer aktiven oder inaktiven („latenten“) Tuberkulose untersucht werden. Dazu müssen geeignete Untersuchungen, d.h. ein Tuberkulinhauttest und eine Thorax-Röntgenaufnahme durchgeführt werden. Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Infliximab eingeleitet wird [5].

Ustekinumab

Bei einer Behandlung mit Ustekinumab sollen Patienten vor Beginn der Behandlung auf eine Tuberkuloseinfektion untersucht werden. Zudem müssen Patienten während (vor jeder Injektion) und nach der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden. Somit wird während der Erhaltungsphase 4,3-mal auf Infektionen untersucht [6].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung): Tuberkulintestung (EBM: 02200)	0,94 (9 Punkte)
Test auf latente und aktive Tuberkulose: Quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN- γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (EBM: 32670) Tuberkulintestung (EBM: 02200) Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, 2 Ebenen (EBM: 34241) Konsiliarpauschale (EBM: 24211)	58,00 0,94 (9 Punkte) 15,86 (152 Punkte) 4,59 (44 Punkte)
Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung): HBV-DNA (EBM: 32823)	89,50
Virale Hepatitis Serologie: HBs-Antigen (EBM: 32781) anti-HBs-Antikörper (EBM: 32617) anti-HBc-Antikörper (EBM: 32614)	5,50 5,50 5,90
Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge - Infusionen (EBM: 01510)	52,39 (502 Punkte)
Herstellung parenteraler Lsg. mit monoklonalem Antikörper	71,00
HBc: Hepatitis B Core-Antigen; HBs: Hepatitis B Surface-Antigen; HBV: Hepatitis B-Virus; IFN: Interferon; Lsg.: Lösung.	

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet entnommen. Die Kostenangaben ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (Fassung vom 4. Quartal 2016) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [8].

Für Infliximab wird gemäß S3-Leitlinie eine Patientenüberwachung nach der Infusion empfohlen, die über die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge abgerechnet wird. Für die Berechnung der Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (z.B. Infliximab) wurde die Anlage 3 (Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015) des Vertrags über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelverordnung) [9] herangezogen.

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (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 3-21: 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 zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (untere Spanne)	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (obere Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ixekizumab	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	79,39	2.572.236,00	7.708.769,00
Summe Ixekizumab				2.572.236,00	7.708.769,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet B					
Adalimumab	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	79,39	2.572.236,00	7.708.769,00
Adalimumab	Zielpopulation	Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	89,50	2.899.800,00	8.690.450,00
Adalimumab	Zielpopulation	Virale Hepatitis Serologie	16,90	547.560,00	1.640.990,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (untere Spanne)	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (obere Spanne)
Summe für Adalimumab				6.019.596,00	18.040.209,00
Infliximab	Zielpopulation	Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	340,54	11.033.334,00	33.065.948,50
Infliximab	Zielpopulation	Infusionskosten (Herstellung parenteraler Lsg. mit monoklonalem Antikörper)	461,50	14.952.600,00	44.811.650,00
Infliximab	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung) inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	79,39	2.572.236,00	7.708.769,00
Infliximab	Zielpopulation	Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	89,50	2.899.800,00	8.690.450,00
Infliximab	Zielpopulation	Virale Hepatitis Serologie	16,90	547.560,00	1.640.990,00
Summe für Infliximab				32.005.530,00	95.917.807,50
Ustekinumab	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung) inkl. Tuberkulin-Hauttest ohne Röntgen-Thorax-Aufnahme	58,94	1.909.656,00	5.723.074,00
Ustekinumab	Zielpopulation	Während und nach der Behandlung muss engmaschig auf Tuberkulose-Symptome überprüft werden	4,04	130.960,80	392.478,20

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (untere Spanne)	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (obere Spanne)
Summe für Ustekinumab				2.040.616,80	6.115.552,20

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Die Spanne der Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt werden berechnet, indem die Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation multipliziert werden.

Tabelle 3-22: 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 (min)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (max)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (min)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (max)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ixekizumab:	Zielpopulation				
Arzneimittelkosten		23.727,47	23.727,47	768.770.028,00	2.303.937.337,00
Zusatzkosten		79,39	79,39	2.572.236,00	7.708.769,00
Gesamtkosten		23.806,86	23.806,86	771.342.264,00	2.311.646.106,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet B					
Adalimumab:	Zielpopulation				
Arzneimittelkosten		21.381,10	21.381,10	692.747.640,00	2.076.104.810,00
Zusatzkosten		185,79	185,79	6.019.596,00	18.040.209,00
Gesamtkosten		21.566,89	21.566,89	698.767.236,00	2.094.145.019,00
Infliximab:	Zielpopulation				
Arzneimittelkosten		22.732,32	22.732,32	736.527.168,00	2.207.308.272,00
Zusatzkosten		987,83	987,83	32.005.530,00	95.917.807,50
Gesamtkosten		23.720,15	23.720,15	768.532.698,00	2.303.226.079,50
Ustekinumab	Zielpopulation				
Arzneimittelkosten		20.365,40	20.365,40	659.839.024,80	1.977.480.534,20
Zusatzkosten		62,98	62,98	2.040.616,80	6.115.552,20
Gesamtkosten		20.428,38	20.428,38	661.879.641,60	1.983.596.086,40

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.

In Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 wird die geschätzte Anzahl der von der GKV zu versorgenden Patienten im Teilanwendungsgebiet B mit 32.400-97.100 Patienten angegeben.

Aufgrund der in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen momentanen medizinischen Weiterentwicklung im Bereich der Psoriasis und den damit verbundenen letztlich erfolgten und in naher und mittelfristiger Zukunft zu erwartenden Markteintritten, sind Versorgungsanteile für Ixekizumab in den nächsten 5 Jahren nicht realistisch zu schätzen. Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl, der in der Realität in den Teilanwendungsgebieten A und B mit Ixekizumab behandelten Patienten kleiner ist als die Zielpopulation. Welcher Anteil dabei auf welches Arzneimittel entfällt ist bereits jetzt durch die meist vorhandene Vielzahl an Indikationen der einzelnen Wirkstoffe nicht eindeutig möglich.

Im Teilanwendungsgebiet B stehen den Ärzten die aus der Praxis die seit mehreren Jahren geläufigen Biologika Etanercept (seit 2004), Infliximab (seit 2005), Adalimumab (seit 2007) und Ustekinumab (seit 2009), wie auch die erst seit 2015 zugelassenen Wirkstoffe Apremilast und Secukinumab zur Verfügung. Des Weiteren werden bereits in diesem Jahr sowie auch in den Folgejahren weitere Therapieoptionen dazukommen, was eine realistische Abschätzung der Marktdurchdringung zusätzlich erschwert.

Patientenpräferenzstudie

Im Sinne einer größeren Patientenorientierung im Gesundheitswesen ist eine Berücksichtigung von Patientenpräferenzen auch im Kontext der Bewertung neuer Therapieoptionen als wichtiger Bestandteil der Nutzendossiers eines neuen Produktes anzusehen. Im Rahmen einer vom pU durchgeführten, wirkstoffunabhängigen Studie wurden Präferenzen von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis gemessen [10].

Die Studie wurde in drei Phasen durchgeführt. Phase 1 umfasste eine qualitative Befragung von 22 Patienten mit Plaque-Psoriasis. Diese erste Phase verfolgte das Ziel, in Form von 90-minütigen Tiefeninterviews zum einen das Erleben der Erkrankung generell zu explorieren, und zum anderen Einstellungen in Bezug auf die Plaque-Psoriasis-Therapie zu untersuchen und Dimensionen zu ermitteln, welche bei einer Therapie für die Patienten eine Relevanz besitzen.

Die zweite Phase beinhaltete eine quantitative Vorab-Befragung von 52 Patienten, welche das Ziel hatte, die qualitativ ermittelten Dimensionen einer Therapie anhand einer explorativen Faktorenanalyse zu validieren und auf ihre Unabhängigkeit voneinander zu untersuchen. Die zweite Phase war dabei als vorbereitende Phase für die Conjoint-Messung (Phase 3) angelegt.

In der Phase 3 wurden mittels einer Conjoint-Messung die Patientenpräferenzen quantitativ im Rahmen einer Online-Befragung von 150 Patienten ermittelt.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Wirksamkeit einer Therapie auf das Hautbild (im Sinne einer Reduzierung der klinischen Anzeichen) eine vergleichbar hohe Relevanz besitzt wie das Nebenwirkungsprofil der Therapie. Hinsichtlich der Wirksamkeit auf das Hautbild streben Patienten eine vollständige Erscheinungsfreiheit an und würden einer Therapie mit einem möglichen PASI 100-Ansprechen einen doppelt so hohen Nutzenwert zusprechen wie einer Therapie, mit der sie ein PASI 75-Ansprechen erreichen können. Für eine mögliche Erscheinungsfreiheit würde jedoch nicht zwangsläufig auch ein hohes Nebenwirkungsrisiko in Kauf genommen. Sobald die Therapie mit einem hohen Risiko für beeinträchtigende Nebenwirkungen einhergeht, würden die Patienten genauer abwägen und gegebenenfalls auch eine Therapie mit geringerer Wirksamkeit vorziehen. Patienten, die aktuell bereits mit Biologika behandelt werden, zeigen sich eher bereit, für eine gute Wirksamkeit in Bezug auf das Hautbild auch ein entsprechend erhöhtes Nebenwirkungsrisiko in Kauf zu nehmen.

Leiden die Patienten unter starkem Juckreiz (35% der Patienten dieser Stichprobe), ist die Linderung des Juckreizes von ebenso hoher Relevanz wie die Reduktion der klinischen Anzeichen.

Die Schnelligkeit des Wirkeintritts spielt eine vergleichsweise weniger wichtige Rolle. Sofern eine gute Wirksamkeit erzielt werden kann, wären die Patienten auch bereit, eine entsprechend längere Dauer bis zum Eintritt des gewünschten Resultats zu akzeptieren.

Die Darreichungsform spielt eine eher untergeordnete Rolle. Eine Spritze stellt im Vergleich zu einer Tablette oder Salbe für die Patienten die wenigst präferierte Darreichungsform dar, vor allem bei Patienten, die noch keine systemische Therapie erhalten haben. Patienten unter einer Biologika-Therapie zeigen sich gegenüber der Darreichungsform indifferent.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung mit konventionell systemischen Therapien und Biologika erfolgt sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich.

Obwohl es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, wird auch angesichts der üblichen Symptomatik 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 (Abschnitt 3.3.5) wurden für alle Patienten im Teilanwendungsgebiet B berechnet, die für eine Behandlung mit Ixekizumab in Frage kommen. Auf Basis der zuvor genannten Gründe kann davon ausgegangen werden, dass nur ein Teil dieser Patienten tatsächlich mit Ixekizumab behandelt wird und somit die in Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten geringer ausfallen werden. Da jedoch ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann, wird auf eine Bezifferung der Änderung der Jahrestherapiekosten verzichtet. Abschätzbar ist jedoch, dass bezogen auf den tatsächlichen Anteil aller zukünftigen Ixekizumab-Verordnungen mindestens 95% auf Patienten des Teilanwendungsgebiets B entfallen wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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.

Abschnitt 3.3.1:

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus den Fachinformationen herangezogen.

Abschnitt 3.3.2:

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige ZVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Abschnitt 3.3.3:

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf:

- dem Herstellerabgabepreis für Taltz[®], der vom pU zur Verfügung gestellt wurde,
- und den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130 a SGB V.

Die Berechnung der Kosten für die jeweilige ZVT beruht auf:

- den Herstellerabgabepreisen und Apothekeneinkaufspreisen, die der Lauer-Taxe entnommen wurden,
- und den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130 a SGB V.

Der Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige ZVT wurde ausgehend von den Fachinformationen ermittelt.

Abschnitt 3.3.4:

Die Angaben zu zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden aus den jeweiligen Fachinformationen von Ixekizumab und der jeweiligen ZVT abgeleitet.

Aktuelle Preisinformationen wurden in der Lauer-Taxe (Zugriff am 16. Dezember 2016) und im EBM-Katalog (Zugriff am 14. Dezember 2016) recherchiert.

Abschnitt 3.3.5:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Angaben aus den jeweiligen Fachinformationen zu Grunde gelegt, sowie die Angaben zu Kosten aus der Lauer Taxe und zu berücksichtigenden Rabatten (gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz)). Außerdem wurde die Größe der in Abschnitt 3.2.4 beschriebenen Zielpopulation zu Grunde gelegt.

Abschnitt 3.3.6:

Es wurden keine Angaben zu den Versorgungsanteilen gemacht.

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 (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –

Secukinumab. [online]. Stand: 11.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf [Zugriff: 13.01.2017]. 2015.

2. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [online]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 26.09.2016]. 2013.

3. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz[®] [online]. Stand: 10.2016 [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.

4. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze [online]. Stand: 09.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.

5. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE[®] 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 06.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.

6. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA[®] 45 mg/90 mg Injektionslösung / STELARA[®] 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. Stand: 10.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.

7. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe. [online]. Stand: 16.12.2016. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx> [Zugriff: 15.01.2016]. 2016.

8. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2016. 2016.

9. GKV Spitzenverband. Anlage 3 der Hilfstaxe. Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1.10.2015. 2015.

10. MaritzCX GmbH. Patientenpräferenzstudie in der Indikation Plaque-Psoriasis - Studienbericht. 2016.

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 Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Ixekizumab entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Ixekizumab ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12; die anschließende Erhaltungsdosis beträgt 80 mg (eine Injektion) alle vier Wochen.

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

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur eingeschränkte Informationen für Personen ab 75 Jahre vor.

Patienten mit eingeschränkter Leber und Nierenfunktion

Ixekizumab wurde in diesen Patientenpopulationen nicht untersucht. Es können daher keine Dosisempfehlungen abgegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ixekizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt keinen relevanten Einsatz von Ixekizumab bei Kindern unter sechs Jahren zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Art der Anwendung

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

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

Gegenanzeigen

Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Infektionen***

Die Behandlung mit Ixekizumab führt zu einer erhöhten Infektionsrate, wie etwa Infektionen der oberen Atemwege, orale Candidose, Konjunktivitis und Tinea-Infektionen.

Ixekizumab sollte bei Patienten mit klinisch relevanten chronischen Infektionen mit Vorsicht angewendet werden. Sollte sich eine solche Infektion entwickeln, ist der Patient sorgfältig zu überwachen. Die Behandlung mit Ixekizumab ist zu unterbrechen, falls der Patient auf eine Standardtherapie nicht anspricht oder die Infektion schwerwiegend wird. Ixekizumab sollte nicht erneut verabreicht werden, bis die Infektion ausgeheilt ist.

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

Überempfindlichkeit

Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich einiger Fälle von Angioödem, Urtikaria und, in seltenen Fällen, später (10-14 Tage nach der Injektion) schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich ausgedehnter Urtikaria, Dyspnoe und hoher Antikörpertiter, berichtet. Falls eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte die Verabreichung von Ixekizumab sofort unterbrochen und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Entzündliche Darmerkrankungen

Es wurden Fälle einer Neuerkrankung oder einer Exazerbation von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet. Bei der Verschreibung von Ixekizumab an Personen mit entzündlichen Darmerkrankungen einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist Vorsicht geboten und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Impfungen

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 80 mg Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit von Ixekizumab in Kombination mit anderen Immunmodulatoren oder mit einer Phototherapie wurde nicht untersucht.

Es wurden keine In-vivo-Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Es gibt keine Berichte zur Rolle von IL-17 bei der Regulierung von CYP450-Enzymen. Die Bildung einiger CYP450-Enzyme ist allerdings im Verlaufe einer chronischen Entzündung durch die erhöhten Konzentrationen von Zytokinen unterdrückt. Eine entzündungshemmende Behandlung, wie mit dem IL-17A-Inhibitor Ixekizumab, könnte daher zu einer Normalisierung der CYP450-Enzym Spiegel und dadurch begleitend zu einer geringeren Exposition mit durch CYP450 metabolisierten Begleitmedikationen führen. Deshalb kann ein klinisch relevanter Effekt auf CYP450-Substrate mit engem therapeutischem Index, bei denen die Dosis individuell angepasst wird (z.B. Warfarin), nicht ausgeschlossen werden. Bei Einleitung einer Therapie mit Ixekizumab bei Patienten, die mit solchen Arzneimitteln behandelt werden, sollte daher eine therapeutische Überwachung erwogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Es liegen nur eingeschränkte Daten zur Anwendung von Ixekizumab bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen in Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Ixekizumab während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ixekizumab in die Muttermilch übergeht oder nach oraler Aufnahme systemisch resorbiert wird. Ixekizumab wurde jedoch in niedrigen Dosen in die Milch von Langschwanzmakaken ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob entweder das Stillen oder die Behandlung mit Ixekizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist

sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Wirkung von Ixekizumab auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ixekizumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle und Infektionen der oberen Atemwege (am häufigsten Nasopharyngitis).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien (Tabelle 3-23) sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit angeordnet, beginnend mit dem häufigsten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt. Zusätzlich basiert die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung auf den folgenden Häufigkeitsdefinitionen: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Insgesamt wurden 4.204 Patienten in klinischen Studien zu Plaque-Psoriasis mit Ixekizumab behandelt. Davon erhielten 2.190 Psoriasis-Patienten Ixekizumab für mindestens ein Jahr, was umgerechnet einer Exposition von 3.531 Patientenjahren entspricht.

Drei placebokontrollierte Phase 3 Studien bei Plaque-Psoriasis wurden gepoolt, um die Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Placebo bis zu zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung zu beurteilen. Insgesamt wurden die Daten von 3.119 Patienten bewertet (1.161 Patienten mit 80 mg alle vier Wochen [Q4W], 1.167 Patienten mit 80 mg alle zwei Wochen [Q2W] und 791 Patienten mit Placebo).

Tabelle 3-23: Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse		Ixekizumab		Placebo
		Q4W (N = 1.161) n (%)	Q2W (N = 1.167) n (%)	(N = 791) n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege ^b	155 (13,4)	163 (14,0)	101 (12,8)
Häufig	Tinea-Infektion	10 (0,9)	17 (1,5)	1 (0,1)
Gelegentlich	Influenza	10 (0,9)	8 (0,7)	0
	Rhinitis	10 (0,9)	9 (0,8)	0
	Orale Candidose ^c	2 (0,2)	9 (0,8)	0
	Konjunktivitis	1 (0,1)	8 (0,7)	3 (0,4)
	Phlegmone ^d	10 (0,9)	9 (0,8)	2 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Gelegentlich	Neutropenie ^f	3 (0,3)	6 (0,5)	1 (0,1)
	Thrombozytopenie ^f	2 (0,2)	2 (0,2)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Häufig	Oropharyngeale Schmerzen	20 (1,7)	16 (1,4)	4 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Häufig	Übelkeit	15 (1,3)	23 (2,0)	5 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Gelegentlich	Urtikaria	6 (0,5)	10 (0,9)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle ^e	150 (12,9)	196 (16,8)	26 (3,3)
Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen.				
^a Placebo-kontrollierte klinische Studien (Phase 3) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis behandelt mit Ixekizumab 80 mg Q2W, Ixekizumab 80 mg Q4W oder Placebo über eine Therapiedauer von bis zu 12 Wochen.				
^b Infektionen der oberen Atemwege umfassen Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege.				
^c Orale Candidose definiert als Ereignisse mit den bevorzugten Bezeichnungen orale Candidose und orale Pilzinfektion.				
^d Phlegmone umfasst Staphylokokken-Phlegmone, Phlegmone am äußeren Ohr sowie Erysipel.				
^e Reaktionen an der Injektionsstelle waren bei Personen mit einem Körpergewicht < 60 kg häufiger als bei der Gruppe mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg (25% vs. 14% für die kombinierten Gruppen mit Q2W und Q4W).				
^f Basierend auf berichteten unerwünschten Ereignissen.				

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Die am häufigsten beobachteten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erytheme und Schmerzen. Diese Reaktionen waren überwiegend von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und führten nicht zum Absetzen von Ixekizumab.

Infektionen

In den placebokontrollierten Abschnitten der Phase 3 Studien bei Plaque-Psoriasis wurden bei 27,2% der für bis zu zwölf Wochen mit Ixekizumab behandelten Patienten Infektionen berichtet, verglichen mit 22,9% der Patienten unter Placebo.

Die Mehrzahl dieser Infektionen war nicht schwerwiegend, sondern von leichtem bis moderatem Schweregrad und erforderte meist kein Absetzen der Behandlung. Schwerwiegende Infektionen traten bei 13 (0,6%) der mit Ixekizumab behandelten Patienten und bei 3 (0,4%) der mit Placebo behandelten Patienten auf. Über die gesamte Behandlungsdauer wurden Infektionen bei 52,8% der mit Ixekizumab behandelten Patienten (49,6 pro 100 Patientenjahre) berichtet. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 1,6% der mit Ixekizumab behandelten Patienten (1,5 pro 100 Patientenjahre) berichtet.

Laboruntersuchung auf Neutropenie und Thrombozytopenie

9% der mit Ixekizumab behandelten Patienten entwickelten eine Neutropenie. In den meisten Fällen lag die Neutrophilenzahl im Blut bei ≥ 1.000 Zellen/mm³. Ein solcher Grad der Neutropenie kann weiterbestehen, fluktuieren oder vorübergehend sein. 0,1% der Patienten mit Ixekizumab entwickelten eine Neutrophilenzahl von < 1.000 Zellen/mm³. Im Allgemeinen erforderte die Neutropenie kein Absetzen von Ixekizumab.

3% der mit Ixekizumab behandelten Patienten mit einem normalen Ausgangswert der Thrombozytenzahl zeigten eine Verminderung dieser Zahl auf < 150.000 Zellen/mm³ bis ≥ 75.000 Zellen/mm³. Die Thrombozytopenie kann weiterbestehen, fluktuieren oder vorübergehend sein.

Immunogenität

Ungefähr 9% bis 17% der mit dem empfohlenen Dosisschema von Ixekizumab behandelten Patienten entwickelten Antikörper gegen Ixekizumab. Bei der Mehrzahl dieser Patienten waren die Titer niedrig und in der bis zu 60 Wochen dauernden Therapie nicht mit einem verminderten klinischen Ansprechen verbunden. Allerdings zeigte ungefähr 1% der mit Ixekizumab behandelten Patienten nachweislich neutralisierende Antikörper zusammen mit niedrigen Arzneimittelkonzentrationen und reduziertem klinischen Ansprechen. Es konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Immunogenität und behandlungsbedingten Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 180 mg subkutan ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. In den klinischen Studien wurde von Überdosierungen von bis zu 240 mg subkutan als Einzelgabe ohne schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. Im Falle einer Überdosierung wird zu einer Überwachung des Patienten auf Zeichen oder Symptome von unerwünschten Wirkungen sowie zur sofortigen Einleitung einer geeigneten symptomatischen Behandlung geraten.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Ixekizumab ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (SmPC Annex IIB, [2]).

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor (SmPC, Annex IIC, [2]).

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (SmPC, Annex IID, [2]).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.4 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.

Der RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen [3].

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Ixekizumab sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der SmPC [2].

Eine Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung ist in Tabelle 3-24 dargestellt.

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Infektionen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8)	Keine
Überempfindlichkeit	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.3 und 4.4)	Keine
Neutropenie	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.8)	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn und ulzerative Colitis)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4)	Keine
Schwerwiegende cerebrokardio-vaskuläre Ereignisse	Keine spezifischen Maßnahmen notwendig; der derzeitige Therapiestandard ist ausreichend.	Keine
Maligne Tumorerkrankungen	Keine spezifischen Maßnahmen notwendig; der derzeitige Therapiestandard ist ausreichend.	Keine
Fehlende Information		
Langzeit-Sicherheit (wie seltene Ereignisse und/oder einer Ereignisse mit einer langen Latenzzeit)	Keine	Keine
Schwangerschaft und Stillzeit	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.6)	Keine
Ältere Patienten (≥ 75 Jahre)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2)	Keine
Kinder und Jugendliche	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2)	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Patienten mit schwerer hepatischer Insuffizienz	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2)	Keine
Patienten mit schwerer renaler Insuffizienz	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2)	Keine
Patienten mit aktiven Infektionen (HIV, Hepatitis B oder Hepatitis C)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.3)	Keine
Immunantwort auf Lebendimpfstoffe und inaktive Impfstoffe	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4)	Keine
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; SmPC: Summary of Product Characteristics.		

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.5 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.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation, SmPC und dem RMP zu Ixekizumab entnommen.

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. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz[®] [online]. Stand: 10.2016 [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
2. Eli Lilly and Company. EPAR Product Information. 2016.
3. Eli Lilly Nederland B.V. EU-Risk-Management Plan, Ixekizumab, Version 4. 2016.