

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brodalumab (Kyntheum[®])

LEO Pharma GmbH

Modul 3 A

Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen	3
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.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	14
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	35
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	27
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	62
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	65

Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: Empfohlene Arzneimittel der S3-Leitlinie zur systemischen Behandlung der Plaque-Psoriasis	16
Tabelle 3-B: Herleitung der 1-Jahresprävalenz erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis in Deutschland, die für eine systematische Therapie in Frage kommen	21
Tabelle 3-C: Inzidenz der Psoriasis in verschiedenen europäischen Ländern	24
Tabelle 3-D: Prognose für die 1-Jahresprävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Patienten ≥ 18 Jahre	25
Tabelle 3-E: Berechnung der Versichertenpopulation in der Gesamtbevölkerung.....	27
Tabelle 3-F: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen	53
Tabelle 3-A: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	80
Tabelle 3-B: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Maßnahmen im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans.....	82

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: T-Zell-vermittelte Pathogenese der psoriatischen Plaques	12
Abbildung 2: Alters- und Geschlechtsverteilung von Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSA	Körperoberfläche (body surface area)
CFP-10	Culture Filtrate Protein-10
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESAT	Early Secretory Antigenic target
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HLA	Human leucocyte antigen
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health related quality of life)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ICD	International Classification of Diseases
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IU	International Unit
IV	intravenös
MACE	Major adverse cardiovascular event

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

Abkürzung	Bedeutung
MTX	Methotrexat
NB	Schmalband
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
sPGA	Static Physician's Global Assessment
St	Stück
T _H -Zellen	T-Helferzellen
TNF	Tumornekrosefaktor
UVA	Ultraviolett A-Licht
UVB	Ultraviolett B-Licht
Q	Quartal
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
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.

Brodalumab ist zugelassen für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt (LEO Pharma GmbH 2017).

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vorgeschlagen:

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

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

Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie¹, orale PUVA, NB²-UVB).

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

2. 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, ist:

Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.“ [Fußnoten im Original]

(G-BA 2017)

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Festlegung der zVT fand am 07.12.2016 mit der Vorgangsnummer 2016-B-165 statt. In diesem Beratungsgespräch wurde die in Abschnitt 3.1.1 benannte zVT festgelegt.

¹ IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

² Schmalband-UVB (311 nm)

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.

Dem Vorschlag des G-BA zur zVT wird gefolgt.

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 Niederschrift des Beratungsgesprächs wurde vom G-BA zur Verfügung gestellt (G-BA 2017).

Die Indikation von Brodalumab wurde der Fachinformation von Brodalumab (Kyntheum®) entnommen (LEO Pharma GmbH 2017).

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-165 Brodalumab zur Behandlung der mittel bis schweren Plaque-Psoriasis Data on file.
2. LEO Pharma GmbH 2017. Fachinformation Kyntheum® (Stand Juli 2017). Data on file.

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.

Beschreibung der Erkrankung Plaque-Psoriasis

Die Psoriasis ist eine multifaktorielle, systemische, chronisch rezidivierende Erkrankung, die mit der Ausbildung erythemato-squamöser Plaques sowie einer meist silbrig glänzenden Schuppung einhergeht. Das Erkrankungsbild ist ein Komplex aus Hautmanifestation und Komorbiditäten auf der Grundlage einer immunologisch vermittelten Entzündungsreaktion mit Störung der Keratinozytenproliferation. Bei ihrer Entstehung spielen sowohl genetische als auch exogene und endogene Triggerfaktoren wie Infekte, Medikamente, Traumata und Stress eine Rolle. Bei der molekularen Pathogenese der Psoriasis hat das Zusammenspiel von angeborener und erworbener Immunität eine zentrale Bedeutung (Langley et al. 2005; Nast et al. 2011b; Schön und Boehncke 2005).

In etwa 40 % der Fälle tritt die Psoriasis familiär gehäuft auf, es findet sich ein Bezug zu Merkmalen des HLA-Systems (Human leucocyte antigen, vorwiegend HLA-Cw6 und -DR7). Die Patienten sind bei Erkrankungsbeginn typischerweise in der zweiten bis dritten Lebensdekade. Diese Form wird auch als Typ-1-Psoriasis bezeichnet. Bei der Typ-2-Psoriasis fehlen familiäre Häufung und HLA-Assoziation, der Gipfel der Erstmanifestation liegt in der fünften bis sechsten Lebensdekade (Langley et al. 2005).

Die psoriatische Entzündungsreaktion wird von einer komplexen kutanen Immunreaktion getragen, in der aktivierte T-Lymphozyten mit Th1- und Th17-Muster (T-Zellen vom T-Helfer-Zelltyp) und entsprechenden Zytokinprofilen eine zentrale Rolle spielen. Durch spezifische, wahrscheinlich bakterielle Antigene kommt es nach Prozessierung durch Antigen-präsentierende Zellen zur Aktivierung von T-Zellen, die nach Interaktion im Lymphknoten in die Haut zurückwandern und dort über die Ausschüttung von Mediatoren und Zytokinen wie TNF- α , Interferon- γ oder Interleukinen unter anderem Keratinozyten, Endothelzellen und Fibroblasten stimulieren. Durch weitere Induktion pro-inflammatorischer Moleküle und Einwanderung von Entzündungszellen in die Haut wird eine Entzündungskaskade aufgebaut, die zur Entstehung entzündlicher psoriatischer Läsionen führt (Langley et al. 2005; Nast et al. 2011b; Schön und Boehncke 2005). Abbildung 1 zeigt den T-Zell-vermittelten immunologischen Vorgang bei der Entstehung psoriatischer Läsionen.

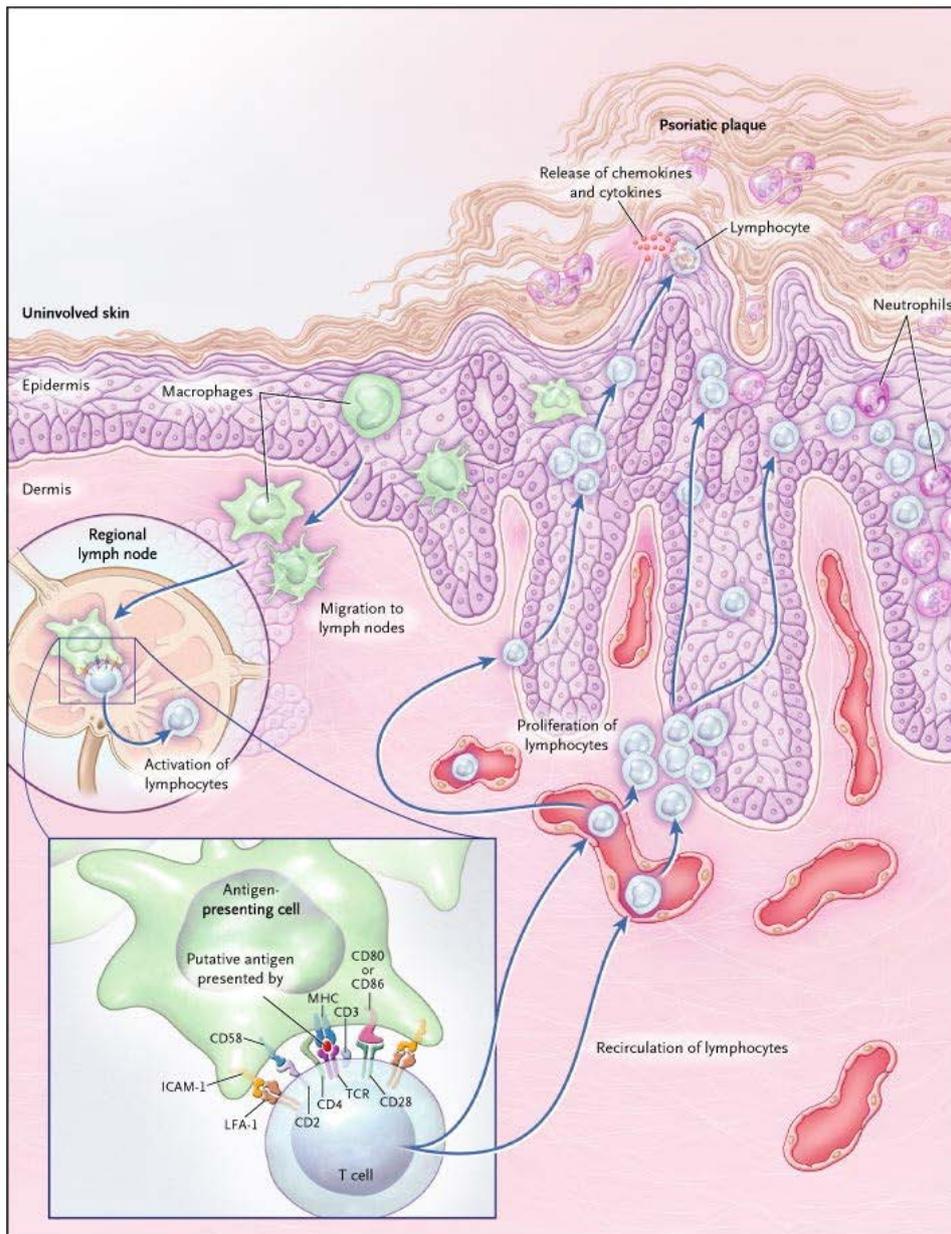


Abbildung 1: T-Zell-vermittelte Pathogenese der psoriatischen Plaques

Quelle: Schön und Boehncke 2005

Die Hautveränderungen sind gekennzeichnet durch die drei Charakteristika Erythem (Rötung), Desquamation (Schuppung) und Induration (Verdickung der Haut). Die Schuppung kann stark variieren oder kaum vorhanden sein; die Schuppen können wie dicke pflastersteinartige Platten aufliegen. Je nach Manifestation und Ausbreitung unterscheidet man diverse Formen der Psoriasis, die individuell sehr unterschiedlich verlaufen können. Zu den klassischen Prädilektionsstellen gehören die Streckseiten der Gelenke und Extremitäten, die distalen Rückenpartien, die Sakralregion, Kopfhaut und Nagelorgane. Die häufigste klinische Manifestationsform ist die chronisch stationäre Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ (Langley et al. 2005).

Das relevante Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers bildet die Psoriasis vulgaris. Sie ist mit ungefähr 85 % die häufigste Manifestationsform der Psoriasis, die in Anlehnung an die

amerikanische Bezeichnung auch als Plaque-Psoriasis bezeichnet wird. Das klinische Bild der Plaque-Psoriasis ist geprägt durch scharf begrenzte, erythematöse Papeln und Plaques meistens mit charakteristischer weisssilbriger Schuppung. Die hochentzündlichen psoriatischen Läsionen können dem Patienten Juckreiz und zum Teil Schmerzen bereiten. Prädilektionsstellen sind die Extremitätenstreckseiten (besonders Ellbogen/Knie), die behaarte Kopfhaut (Kapillitium) und die Nabel- (Periumbilikal-) und Sakralregion. Bei einer Ausbreitung der psoriatischen Läsionen über das gesamte Integument entsteht das Bild der psoriatischen Erythrodermie (Langley et al. 2005).

Diagnose und Einteilung der Krankheitsstadien

Die Diagnose der Plaque-Psoriasis wird üblicherweise durch einen Dermatologen gestellt (Nast et al. 2011b). Die Plaque-Psoriasis stellt bei klassischer Ausprägung meist kein diagnostisches Problem dar. In einzelnen Fällen (z. B. bei isoliertem Nagelbefall) müssen Pilzkrankungen bzw. andere entzündliche Dermatosen (z. B. chronische Ekzeme) ausgeschlossen werden. Bei klassischer Ausprägung mit Befall der Prädilektionsstellen erfolgt die Diagnose überwiegend durch die typische Morphologie der Effloreszenzen. Die Untersuchung schließt die Haut, Kopfhaut und die Nägel des Patienten ein. Aufgrund genetischer Disposition der Erkrankung wird der Patient zu bekannten Psoriasis-Fällen in der Familie befragt. Diagnostisch hilfreich sind außerdem die Psoriasis-Phänomene. Sie umfassen, nach Kratzen der Herde mit einer Curette, erstens das Kerzentropfphänomen (Lösen von silbrigweissen Schuppen, welche an abgeschabten Kerzenwachs erinnern), zweitens das Phänomen des letzten Häutchens (glänzendes oberstes Häutchen nach dem Wegkratzen der Schuppen) und drittens das Phänomen des blutigen Taus (punktförmige Blutungen). Linear angeordnete Psoriasisherde (Köbner-Phänomen, z. B. nach einer Verletzung) geben weitere Hinweise auf eine Psoriasis. Bei fraglicher Diagnose sollte eine Biopsie zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt werden (Nast et al. 2011b).

Bei der Einteilung des Schweregrades der Plaque-Psoriasis wird eine milde von einer mittelschweren bis schweren Erkrankung abgegrenzt. Um dies festzulegen, wird einerseits die Schwere der Hautsymptome der Psoriasis berücksichtigt. Diese wird meist ermittelt durch die Bestimmung des „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI), der die Symptome Erythem, Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß des Befalls der vier Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine erfasst (Mrowietz et al. 2011). Andererseits wird auch die individuelle Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einbezogen, für deren Abschätzung sich der „Dermatology Life Quality Index“ (DLQI) bewährt hat (Mrowietz et al. 2011). Zusätzlich kann der Anteil der erkrankten Körperoberfläche in Form des „Body Surface Area“ (BSA) angegeben werden.

Seit dem Jahr 2011 ist die Definition der Schweregrade in einem europäischen Konsensuspapier festgehalten, dem auch die deutsche Leitlinie der Plaque-Psoriasis folgt (Mrowietz et al. 2011; Nast et al. 2011b):

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

Neben den objektiven Scores sollen zusätzlich patientenindividuelle Parameter zur Beurteilung der Schwere herangezogen werden, wie etwa Lokalisation der Erkrankung (sichtbarer Bereich, Genitalregion), besondere Symptome (Juckreiz), Ansprechen auf Therapien, Krankheitslast, Notwendigkeit stationärer und rehabilitativer Maßnahmen in der Vergangenheit sowie die Notwendigkeit einer kontinuierlichen medizinischen Versorgung und Therapie (Nast et al. 2011b).

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt (LEO Pharma GmbH 2017).

Die Herleitung der Größe der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.4 dieses Dossiers.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapeutischer Bedarf/Therapieziele

Die Plaque-Psoriasis ist die häufigste Form der Psoriasis (Schuppenflechte) und zählt zu den immunvermittelten, nicht-übertragbaren, chronisch-entzündlichen Erkrankungen, die bereits im Jahr 2014 durch die WHO als „schwerwiegend“ anerkannt wurde (WHO 2016). Bei der Mehrheit der Betroffenen manifestiert sich die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr, so dass sich die Krankheitsphase über Jahrzehnte erstreckt (RKI 2002). Grundsätzlich ist eine ursächliche Heilung aufgrund der Pathogenese nicht möglich. Neben den typischen Hauterscheinungen sind auch entzündliche Vorgänge an anderen Organen möglich. Patienten mit Psoriasis leiden gegenüber anderen zwei- bis drei-mal häufiger unter Metabolischem Syndrom, Autoimmunerkrankungen wie Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder an Depression (Augustin 2010). Psoriasis-Patienten weisen deutliche Einbußen in der Lebensqualität auf, verursacht durch die größtenteils sichtbaren körperlichen Symptome. Damit einhergehende Stigmatisierung führt zu Beeinträchtigungen im Sozialleben sowie psychischen Belastungen wie Depression und Hilflosigkeit (Augustin 2010; Nast et al. 2011b). Eine Untersuchung zur Behandlungsqualität in Deutschland zeigt, dass die Krankheitslast selbst unter regelmäßig betreuten Patienten relativ hoch ist (Augustin und Langenbruch 2010; Nast et al. 2011b).

Das primäre Therapieziel ist die möglichst dauerhafte Erscheinungsfreiheit, also die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Plaque-Psoriasis (Nast et al. 2011b). Der Behandlungsbedarf besteht in der Regel lebenslang, da bisher keine Therapie verfügbar ist, die eine Heilung in Aussicht stellt. Derzeit sind der „Psoriasis Area and Severity Index“

(PASI) und die Bestimmung des Anteils der erkrankten Körperoberfläche (body surface area, BSA) die in Europa am häufigsten angewendeten Parameter zur Bestimmung des klinischen Schweregrades der Psoriasis vulgaris. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life-HRQoL) als weiterer wichtiger Parameter der Krankheitsschwere wird überwiegend mittels des Dermatology Life Quality Index (DLQI) bestimmt. Daher werden diese Parameter auch zur Definition von Therapiezielen verwendet, wie in der deutschen S3-Leitlinie formuliert (Nast et al. 2011b). In puncto Hauterscheinungen gilt das Erreichen einer PASI 75-Antwort, also eine mindestens 75 %-ige Reduktion des Ausgangswertes, als Therapieziel (Nast et al. 2011b). Um eine etwaige Therapieanpassung frühzeitig einleiten zu können, wurde als Mindesttherapieziel die PASI 50-Antwort definiert. Wenn diese nicht erreicht wird, kann die Dosis und deren Intervalle patientenindividuell angepasst werden, sowie eine Kombinationstherapie oder ein Therapiewechsel erfolgen.

Das Therapieziel bzgl. Lebensqualität wird durch den DLQI definiert. Unter Therapie wird ein DLQI von 0 oder 1 angestrebt, womit keine Beeinträchtigung der Lebensqualität angezeigt wird. Ein DLQI unter 5 wird als Mindesttherapieziel angesehen.

Aus Ergebnissen der bundesweiten Versorgungsstudie „PsoReal“ aus dem Jahr 2008 wird deutlich, dass diese bisherigen Therapieziele bei der Hälfte der befragten Patienten nur zu mäßiger Patientenzufriedenheit führen. Knapp 29 % der Befragten waren eher unzufrieden oder sehr unzufrieden. So sind also nur etwa ein Fünftel der Patienten mit ihrer derzeitigen Therapie sehr zufrieden (Augustin und Langenbruch 2010). Diesem Anspruch auf verbesserte Therapieergebnisse seitens der Patienten können weiterentwickelte Therapiemöglichkeiten gerecht werden. Für die systemische Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen stehen seit dem Jahr 2004 TNF-alpha Antagonisten zur Verfügung (Anonymus 2005). Sie reduzieren die epidermale Entzündung, hervorgerufen durch aktivierte T-Zellen, die in die Haut einwandern und unter anderem das pro-inflammatorische TNF- α ausschütten, sowie die gesteigerte proliferative Aktivität und die gestörte Ausreifung der Keratinozyten mit der charakteristischen verstärkten Verhornung. Neue Antikörper, die sich gegen Interleukine richten, unterdrücken die Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine und sind seit 2009 für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in Deutschland zugelassen (EMA 2016). Wie klinische Studien mit diesen Biologika zeigen, können Antworten von PASI 90 und mehr erreicht werden. Dies bedeutet für den Patienten eine Reduzierung der Hautveränderungen durch die Schuppenflechte um 90 % bzw. 100%, also eine nahezu bis vollständig symptomfreie Haut. Eine PASI 90 Response zeigt im Gegensatz zum PASI 75-Wert zudem einen wesentlich stärkeren Einfluss auf die Verbesserung des DLQI (Puig 2015; Revicki et al. 2008), womit ein Veränderung der zukünftigen Therapieziele im Sinne der Patienten möglich gemacht wird.

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten/Therapie der Erkrankung

Die unterschiedliche Krankheitsausprägungen und -verläufe der Plaque-Psoriasis machen eine auf den individuellen Krankheitsverlauf des Patienten bezogene Therapieauswahl durch den Dermatologen unabdingbar. Neben dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ausmaß an Beeinträchtigung der Lebensqualität sollen laut S3-Leitlinie folgende Patienten individuelle Parameter bei der Wahl der geeigneten Therapie berücksichtigt werden (Nast et al. 2011b):

- Lokalisation der Erkrankung (sichtbarer Bereich, Genitalbereich)

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

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

Die S3-Leitlinie sieht bei leichter Psoriasis die topische Therapie, ggf. kombiniert mit UV-Licht vor. Bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis kommen primär die Systemtherapeutika und sekundär Biologika zum Einsatz (Nast et al. 2011b). Sämtliche Behandlungen der Psoriasis sind vorwiegend entzündungshemmend und führen in der Folge zu einem langsameren Austausch der epidermalen Keratinozyten und zu einer Verminderung der Plaques. Die empfohlenen Therapiemöglichkeiten und verfügbaren Wirkstoffe der systemischen Therapie werden in Tabelle 3-A aufgelistet.

Tabelle 3-A: Empfohlene Arzneimittel der S3-Leitlinie zur systemischen Behandlung der Plaque-Psoriasis

Wirkstoffe nach Therapieformen	Anwendung in der Plaque-Psoriasis
Konventionelle systemische Therapie	
Ciclosporin (z. B. Immunosporin® Weichkapseln)	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist (Nast et al. 2011b; Novartis Pharma GmbH 2015a).
Fumarsäureester (z. B. Fumarsäurealkylester (Fumaderm® initial und Fumaderm®))	Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit Fumaderm initial ist erforderlich (Biogen GmbH 2016).
Methotrexat (z. B. Methotrexat "Lederle"-Tabletten, Methotrexamed® Fertigspritze)	Schwerste Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie (wie Phototherapie, PUVA-Therapie und Retinoiden) nicht ausreichend behandelbar sind, und der (schweren) Psoriasis arthropathica (mibe GmbH Arzneimittel 2015; Nast et al. 2011b; Pfizer Pharma PFE GmbH 2016f)
Phototherapie (z. B. Balneophototherapie)	Zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris vor allem bei großflächiger Erkrankung empfohlen (Nast et al. 2011b) Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf eine topische Therapie. Begleitend zu einer topischen Therapie (DPB 2013)
Retinoide (z. B. Acitretin (Acicutan®))	Bei großflächigen und schweren refraktären Formen (Dermapharm 2016; Nast et al. 2011b)
Biologika	
TNF- α -Inhibitoren Adalimumab (Humira®)	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren

Wirkstoffe nach Therapieformen	Anwendung in der Plaque-Psoriasis
<p>Etanercept (Enbrel®)</p> <p>Infliximab (Remicade®)</p>	<p>chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.</p> <p>Indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren), die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind (AbbVie Ltd 2016a, 2016b).</p> <p>Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt.</p> <p>Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen (Pfizer Pharma PFE GmbH 2016a, 2016b, 2016c, 2016d, 2016e).</p> <p>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 (MSD SHARP & DOHME GMBH 2016; Nast et al. 2011b)</p>
<p>IL-12/23-Inhibitor (Ustekinumab (Stelara®))</p>	<p>Indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und UVA) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (Janssen-Cilag International NV 2016)</p>
<p>Neu zugelassene Arzneimittel, die in der S3-Leitlinie noch nicht berücksichtigt sind</p>	
<p>IL-17A-Inhibitor (Secukinumab (Cosentyx®), Ixekizumab (Taltz®))</p>	<p>Angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt (Lilly Deutschland GmbH 2016, Novartis Pharma GmbH 2016a, 2016b).</p>
<p>PDE4-Inhibitor (Apremilast (Otezla®))</p>	<p>Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben (Celgene Europe Ltd 2016).</p>
<p>Quelle:(DPB 2013; Nast et al. 2011b)</p>	

Biologika kommen zum Einsatz, wenn die Anwendung konventioneller systemischer Therapien (Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin, Retinoiden oder Phototherapie (wie z. B. PUVA)) aufgrund von Unverträglichkeiten, Gegenanzeigen oder unzureichendem Ansprechen nicht möglich oder erfolgsversprechend ist (DPB 2013; Nast et al. 2011b). Die für die Behandlung der mittelschweren und schweren Plaque-Psoriasis zur Verfügung stehenden Biologika richten sich spezifisch gegen pro-inflammatorische Zytokine, welche immunpathologisch für die Entstehung und Erhaltung der Plaque-Psoriasis bedeutsam sind. TNF- α -Inhibitoren zählen zur ersten Generation, nachfolgend wurden Interleukin-Inhibitoren entwickelt. Von Bedeutung für die Psoriasis-Behandlung sind die Signalwege der IL-12, IL-23 und IL-17A, entsprechende Wirkstoffe wurden auf den Markt gebracht. Einen anderen Ansatz verfolgt das peroral bioverfügbare Apremilast, ein synthetisch hergestelltes Arzneimittel, das die Phosphodiesterase-4 hemmt und in der Folge immun-suppressiv wirkt.

Wichtiger Bestandteil jedes Behandlungskonzeptes ist die begleitende Basistherapie mit rückfettenden und pflegenden Cremes, Salben oder Lotionen ohne Wirkstoffe zur Stabilisierung des Hautzustandes. Auch eine topische Zubereitung aus Harnstoff und Salicylsäure (je 3 % bis 10 %) kann verwendet werden. Schließlich können Klimatherapie (längere Aufenthalte in sonnenreichen Regionen oder an mineralhaltigen natürlichen Gewässern (z. B. Totes Meer) oder psychosoziale Therapien die Behandlung abrunden (DPB 2013; Nast et al. 2011b).

Deckung des Behandlungsbedarfs durch Brodalumab

Bei der Behandlung einer chronischen mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis sollte eine möglichst weitgehende, lange Symptom- und Erscheinungsfreiheit, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine gute Verträglichkeit der Behandlung erzielt werden. Aufgrund der langen Leidensgeschichte der Patienten ist auch eine schnelle Wirkung für die Lebensqualität der Patienten von großer Bedeutung (Nast et al. 2011b).

Biologika im Vergleich zu konventionellen systemischen Therapien

Wirksamkeit

Im Vergleich zu den konventionellen systemischen Therapien wie z. B. MTX, Ciclosporin oder Fumarsäureester zeigen Biologika auch noch nach Versagen der genannten Therapien eine Verbesserung der Symptomatik (Weger 2010).

Sicherheit

Biologika wie Brodalumab greifen als selektive Immunmodulatoren spezifisch in den Entzündungsprozess der Plaque-Psoriasis ein. Sie richten sich zielsicher gegen einzelne Zytokine. Im Vergleich dazu haben konventionelle Therapien eine breite immunmodulierende/-supprimierende Wirkung (Nast et al. 2011b). Zudem zeigen konventionelle systemische Therapien in der Langzeitbetrachtung oft ein hohes Maß an Toxizität, was Therapiewechsel erforderlich macht (Weger 2010). Eine Auswertung des spanischen Psoriasis-Registers „Biobabaderm“ zeigte nach fünf Jahren eine niedrigere Rate an Nebenwirkungen bei Patienten mit Biologika-Therapie im Vergleich zu Patienten mit konventioneller systemischer Therapie (Carretero et al. 2015).

Die TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Infliximab zeigen Folge-Effekte wie Immunogenitätsrisiken (AbbVie Ltd 2016a, 2016b; MSD SHARP & DOHME GMBH 2016).

Lebensqualität

Real-World Ergebnisse aus einem Schweizer Psoriasis Register zeigen, dass ein Jahr nach begonnener Biologika-Therapie die Verbesserung der Lebensqualität gemessen als DLQI der konventionellen systemischen Therapie überlegen ist (Jungo et al. 2016). Ähnliche Ergebnisse zeigt eine Befragung von Psoriasis-Patienten zur mentalen Gesundheit (Takahashi et al. 2014). Biologika-behandelte Patienten sind bezogen auf ihre Lebensqualität deutlich zufriedener als Patienten mit konventioneller Therapie. Darüber hinaus scheint die verbesserte Lebensqualität bei Patienten, die mindestens zwei Jahre mit Biologika behandelt wurden, über mehrere Jahre anzudauern und sich sukzessive weiter zu verbessern (Chaptini et al. 2016). Insgesamt beeinflussen Biologika die Lebensqualität deutlich positiver als konventionelle systemische Therapien.

Brodalumab im Vergleich zu anderen Zytokin-Antagonisten

Brodalumab verhindert als Rezeptorblocker die Bindung der IL-17 Zytokine IL-17A, IL-17A/F, IL-17F, IL-17C und IL-17E an den IL-17 Rezeptor A auf den Keratinozyten und unterbricht damit gezielt das der Psoriasis zugrundeliegende Entzündungsgeschehen.

In klinischen Studien zeigte Brodalumab sehr gute Wirksamkeit bei der PASI 75- sowie der PASI 100-Response.

In einem Vergleich mit Placebo (AMAGINE-1-Studie) erreichten nach 12 Wochen 83 % (210 mg Brodalumab) der Studienteilnehmer einen PASI Score von 75, gegenüber nur 3 % in der Placebo-Gruppe. Eine nahezu bis vollständige Abheilung, gemessen als „static Physician’s Global Assessment“ (sPGA success, 0 oder 1), erreichten 76 % (Dosierung: 210 mg) der Brodalumab-Behandelten gegenüber nur 1 % in der Placebo-Gruppe (Papp et al. 2016).

In den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 wurde Brodalumab in den gleichen Dosierungen mit Ustekinumab (ein IL-12/-23 Antagonist) und Placebo verglichen. In der Dosierung von 210 mg erzielte Brodalumab Ansprechraten für den PASI 75 Score im Vergleich mit Ustekinumab von 86 % vs. 70 % (AMAGINE-2) bzw 85 % vs. 69 % (AMAGINE-3) (Lebwohl et al. 2015).

Noch deutlicher fiel die sichtbar gute Wirksamkeit von Brodalumab beim Endpunkt PASI 100 aus. Mit einer Brodalumab-Dosierung von 210 mg erreichten signifikant mehr Patienten den PASI 100-Wert als bei Behandlung mit Ustekinumab (44 % vs. 22 %, $p < 0,001$; AMAGINE-2). In der AMAGINE-3-Studie waren es 37 % (210 mg Brodalumab) gegenüber 19 % (Ustekinumab). Die beobachteten positiven Effekte auf den PASI 75 Score bzw. den PASI 100 Score blieben im Verlauf der Studie ab Behandlungswoche 16 bis zum Ende der Studie nach 52 Wochen stabil (Lebwohl et al. 2015).

Brodalumab zeigt im Vergleich zu Ustekinumab einen deutlich schnelleren Wirkeintritt. Brodalumab-behandelte Patienten erreichten bereits nach 4,1 Wochen (210 mg) PASI 75 im

Vergleich zu Ustekinumab mit 8,1 Wochen (AMAGINE–2). Dieser schnelle Wirkeintritt bestätigte sich in der AMAGINE-3 Studie (Lebwohl et al. 2015).

Brodalumab bewirkt in der Dosierung von 210 mg eine schnell eintretende, deutliche Reduktion der kutanen Psoriasis-Symptome bis hin zur Symptombfreiheit bei der überwiegenden Mehrheit (PASI 75) bzw. fast der Hälfte (PASI 100) der behandelten Patienten. Diese Reduktion der Psoriasis-Symptome dauert nachhaltig über den Behandlungszeitraum an und gewährleistet lange Symptombfreiheit bzw. geringe kutane Symptomlast.

Brodalumab ist wie die im Vergleich betrachteten systemischen Behandlungsarten gut verträglich. Wie bei allen Biologika, die in das Entzündungsgeschehen eingreifen, können Infektionen auftreten. Die Häufigkeit von schweren Infektionen war mit 1,0 bzw. 1,3 pro 100 Patientenjahre (AMAGINE-2 bzw. AMAGINE-3) für Brodalumab vergleichbar mit einer Ustekinumab-Behandlung (0,8 bzw. 1,2 pro 100 Patientenjahre) (Lebwohl et al. 2015).

Da IL-17 als so genanntes „Epithelzytokin“ für die antimikrobielle Abwehr sorgt, sind bei allen Anti-IL-17-Behandlungen u.a. Candidainfektionen (oral, vulvovaginal, ösophageal) als potenzielle Nebenwirkung möglich. Die bei einer Brodalumab-Behandlung beobachteten Candida-Infektionen waren von milder bis moderater Ausprägung und in der Praxis gut behandelbar (Lebwohl et al. 2015).

Die beschriebenen positiven Effekte von Brodalumab im Vergleich mit systemischen Wirkstoffen dieser Wirkstoffklasse rechtfertigen dessen besonderen Stellenwert als potente Behandlungsoption für Patienten, die an mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis leiden. Patienten, die mit Brodalumab behandelt werden, profitieren von einem schnellen Wirkeintritt und einer überzeugenden, nachhaltigen Reduktion kutaner Symptome bei einem gut belegten Sicherheitsprofil.

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 Herleitung der Inzidenz und Prävalenz in Deutschland wird analog zum Modul 3A des Dossiers der Frühen Nutzenbewertung von Ixekizumab (Lilly Deutschland GmbH 2017) aufgebaut und basiert neben orientierenden Literaturrecherchen auf entsprechenden Beschlüssen des G-BA und Angaben in den Frühen Nutzenbewertungen von Secukinumab (G-BA 2015c, 2015e) und Aprelimast (G-BA 2015b, 2015d).

Herleitung der Prävalenz der Erkrankung

Die 1-Jahresprävalenz von mittelschwerer bis schwerer Psoriasis bei erwachsenen Patienten, wurde in vier Schritten hergeleitet und in Tabelle 3-B zusammengefasst.

1. Schritt: 1-Jahresprävalenz von Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung, ausgehend vom Krankheitsbild
2. Schritt: Davon Anteil an erwachsenen Patienten ≥ 18 Jahre
3. Schritt: Davon Anteil an Patienten mit Erkrankung an Plaque-Psoriasis (1-Jahresprävalenz)
4. Schritt: Davon Anteil an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis

Aufgrund fehlender öffentlich zugänglicher Quellen wurde bei der Berechnung der Prävalenz und Inzidenz auf eine Unterscheidung hinsichtlich der Zielpopulation A1 und A2 verzichtet.

Die Angaben zum Bevölkerungsstand basieren auf Berechnung des Statistischen Bundesamts zur voraussichtlichen Bevölkerungsentwicklung. Hierbei wurden jeweils die Angaben der Variante 08 (G-2-L2-W2) des Jahres 2015 herangezogen, da die Schätzungen zum Stand 2016 laut BMG mit hohen Unsicherheiten behaftet sind (Statisches Bundesamt Deutschland 2017). Zum Stichtag 31.12.2015 betrug die deutsche Gesamtbevölkerung entsprechend 81,378 Millionen (Destatis 2015).

Zur Darstellung der Unsicherheit der Prävalenzschätzung werden auf jeder Herleitungsebene die aus der Literatur entnommenen unteren und oberen Prävalenzzahlen angenommen.

Tabelle 3-B: Herleitung der 1-Jahresprävalenz erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis in Deutschland, die für eine systematische Therapie in Frage kommen

Population	Jahr	Anteil	Anzahl ²	Quelle
1. Prävalenz der Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung ¹	2004–2007	2,5 %	2,034 Millionen	Augustin et al. 2011; Augustin et al. 2012
2. Anteil von Schritt 1: Patienten ≥ 18 Jahre	2015	84 %	1,709 Millionen	Statisches Bundesamt Deutschland 2015
3. Anteil von Schritt 2: Prävalenz ¹ der Plaque-Psoriasis	2015	80–90 %	1,367–1,538 Millionen	Boehncke und Schön 2015; Nast 2015; Nestle et al. 2009
4. Anteil von Schritt 3: Prävalenz ¹ der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	2005–2007	8,2 %–39 %	0,112–0,6 Millionen	Augustin et al. 2008; Boehncke und Schön 2015; Schäfer et al. 2011
1: 1-Jahresprävalenz 2: Anzahl ausgehend von der deutschen Gesamtbevölkerung, Stichtag: 31.12.2015 (Variante 08, G-2-L2-W2)				

1. Schritt: Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung

Zur Schätzung der Prävalenz von Psoriasis-Erkrankungen in Deutschland wurden durch die orientierende Leitlinienrecherche verschiedene Publikationen identifiziert, über die konsistent eine 1-Jahresprävalenz von 2,5 % berichtet wurde (Augustin et al. 2011; Augustin et al. 2012; Schäfer et al. 2011).

Ausgehend vom Stand der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2015 von 81,378 Millionen (Destatis 2015) ergibt sich in Deutschland so eine 1-Jahres-Prävalenz von 2,034 Millionen Patienten, denen innerhalb eines Jahres die Diagnose Psoriasis gestellt wurde.

2. Schritt: Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung ≥ 18 Jahre alt

Der Anteil der Bevölkerung ≥ 18 Jahre liegt in Deutschland 2015 auf Angaben des Statistischen Bundesamtes ausgehend bei 84 % (Statisches Bundesamt Deutschland 2015). Bei Übertragung dieses Anteils auf die 1-Jahres-Psoriasis-Prävalenz von 2,204 Millionen Psoriasis-Patienten, ergibt sich eine Anzahl von 1,709 Millionen erwachsenen Psoriasis-Patienten in Deutschland im Jahr 2015 (2,034 Millionen * 0,84 = 1,709 Millionen).

3. Schritt: Anzahl der Patienten mit Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre

Die Plaque-Psoriasis (ICD-10-Code L40.01) ist die häufigste klinische Manifestationsform der Psoriasis und wird in der medizinischen Fachsprache auch Psoriasis vulgaris bezeichnet (Nast et al. 2008; Nast et al. 2011b). Neben der Plaque-Psoriasis (L40.0) umfasst der übergeordnete ICD-10-Code L40.- auch die eher selteneren Subtypen Psoriasis pustulosa (L40.1), Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) (L40.2), Psoriasis pustulosa palmoplantaris (L40.3), Psoriasis guttata (L40.4), und Psoriasis inversa (L40.8) (DIMDI 2017; Nast et al. 2011b). Bei diesen Subtypen handelt es sich um Mischformen bzw. atypische Erscheinungsformen, die klinisch zumeist mit einer Plaque-Psoriasis einhergehen. Zusätzlich kann der behandelnde Arzt mit dem allgemeinen Code L40.9 „Psoriasis, nicht näher bezeichnet“ abrechnen.

Basierend auf Literaturquellen (Boehncke und Schön 2015; Nast et al. 2011a; Nestle et al. 2009) wird die Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten ≥ 18 Jahre auf 80–90 % geschätzt. Mit der im vorigen Schritt berechneten Anzahl an erwachsenen Psoriasis-Patienten, ergeben sich so zwischen 1,367 Millionen und 1,538 Millionen erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis in Deutschland (0,8 * 1,709 Millionen = 1,367 Millionen und 0,9 * 1,709 Millionen = 1,538 Millionen).

4. Schritt: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre

Insgesamt existiert keine allgemein gültige Definition des Schweregrads einer Psoriasis vulgaris (Nast et al. 2011b). Nach dem europäischen Konsenspapier (Mrowietz et al. 2011) erfolgt jedoch eine Einteilung des Plaque-Psoriasis zu entweder einem leichten oder mittelschweren bis schweren Schweregrad. Die Einteilung erfolgt mit den gängigen klinischen Parametern für die Plaque-Psoriasis, also mit Psoriasis Area Severity Index (PASI), Body Surface Area (BSA) und Dermatology Quality of Life Index (DLQI) (Mrowietz et al. 2011).

Die folgenden Angaben sind analog zum Dossier der Frühen Nutzenbewertung von Ixekizumab (Lilly Deutschland GmbH 2017).

Augustin et al. 2008 zeigten in einer Gesundheitsstudie mit 2009 Patienten einen Anteil von 39,0 % mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bezogen auf die Gesamtpopulation. Aufgrund eines potentiellen Selektionsbias, der sich in dieser Studie durch Einschluss von Patienten lediglich aus dermatologischen Praxen und Zentren ergibt, bei denen Patienten mit mittelschweren bis schweren Verläufen tendenziell vermehrt zu finden sind, ist hier von einer Überschätzung der Schweregradverteilung auszugehen.

Bezogen auf alle Schweregrade der Psoriasis, wurde in einem entsprechenden Bericht 2015 ein Anteil von 20–30 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angegeben (Boehncke und Schön 2015).

In einer Studie auf Basis von Routinedaten einer gesetzlichen Krankenversicherung aus dem Jahr 2005 konnte ein Patienten-Anteil von 8,2 % ($n = 33.981$) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis gezeigt werden (Schäfer et al. 2008). Obwohl sich Routinedaten der GKV aufgrund ihres überregionalen Umfangs, ihrer sektorenübergreifenden Daten zur Diagnose und Therapie sowie der gegebenen Daten-Validität grundsätzlich als Quelle für epidemiologische Studien eignen, ist es dennoch möglich, dass Fehler in den Abrechnungsziffern und Diagnose- bzw. Verordnungskodierungen auftreten, welche die interne Validität der Auswertungen einschränken können. Der Schweregrad selbst musste über die Medikation hergeleitet werden, weshalb diese Angaben gewissen Unsicherheiten unterliegen.

Aufgrund der Heterogenität der Angaben zur Verteilung der Patienten über die Schweregrade der Plaque-Psoriasis wird eine Spanne gebildet, um den Rahmen der Unsicherheiten abzubilden. Es ergibt sich basierend auf der beschriebenen Literatur eine Spanne von 8,2 % bis 39 %, woraus sich zwischen 112 Tausend bis 600 Tausend erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis errechnen lassen ($1,67 \text{ Millionen} * 0,082 = 0,112 \text{ Millionen}$ und $1,538 \text{ Millionen} * 0,39 = 0,6 \text{ Millionen}$). Bezogen auf die Gesamtbevölkerung ergibt dies eine Prävalenzrate von 0,14–0,74 %.

Alters- und Geschlechtsverteilung

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis konnten Augustin und Langenbruch 2010 in einer Studie basierend auf Routinedaten einer gesetzlichen Krankenversicherung nachweisen, dass insbesondere Personen zwischen 41 bis 60 Jahren betroffen sind. Über die Altersgrenzen hinweg waren etwas mehr Männer als Frauen an einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis erkrankt (63 % vs. 37 %) (Augustin et al. 2010).

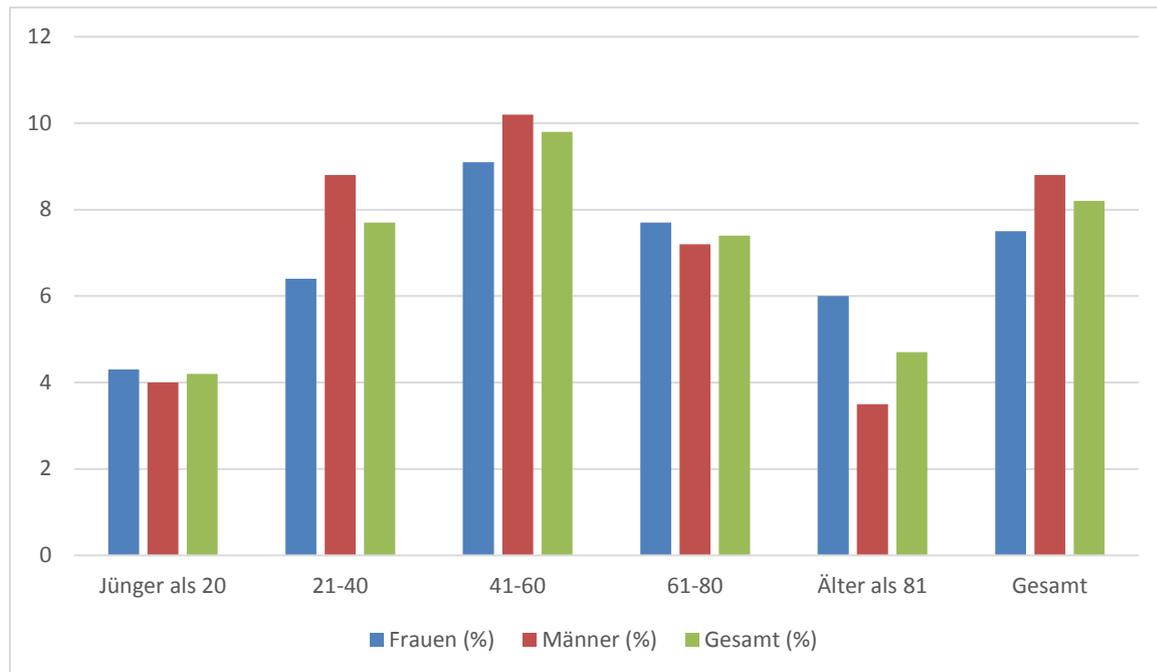


Abbildung 2: Alters- und Geschlechtsverteilung von Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis

Quelle: Augustin et al. 2010

Inzidenz der Psoriasis in Deutschland

In einer orientierenden Literaturrecherche konnte keine Publikation zur Inzidenz von Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis in Deutschland identifiziert werden. Daher wurde auf internationale Veröffentlichungen zurückgegriffen, die sich im Übrigen mit den Angaben in der Frühen Nutzenbewertungen von Ixekizumab (Lilly Deutschland GmbH 2017) und Secukinumab (Novartis Pharma GmbH 2015b) decken.

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

Land	Zeitraum	Inzidenz (%)	Quelle
Großbritannien	1996-1997	0,14	Huerta et al. 2007
Italien	2001	0,32 ¹	Vena et al. 2010
Italien	2005	0,23 ¹	Vena et al. 2010
Niederlande	1987-1988	0,13	Donker et al. 1998
Niederlande	1995	0,12	Donker et al. 1998

1: Es wurden nur erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre berücksichtigt.

Für Großbritannien wurde eine Inzidenzrate von 0,14 % (Huerta et al. 2007) und für die Niederlande eine Rate von 0,12 % bzw. 0,13 % (Donker et al. 1998) berichtet. Demgegenüber werden für Italien Inzidenzraten zwischen 0,23 und 0,32 % berichtet (Vena et al. 2010). Aufgrund der beschriebenen Literatur erstreckt sich die Inzidenzrate von 0,12–0,32 %. Übertragen auf die deutsche Bevölkerung für das Jahr 2015 (n = 81,378 Millionen, Destatis 2015) ergibt sich eine Spanne von 97.654–260.410 inzidenter Psoriasis Patienten.

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.

Basierend auf den Angaben in den vergangenen Jahren, ist davon auszugehen, dass sich die Prävalenz- wie Inzidenzrate von Psoriasis-Patienten auch in den kommenden Jahren nicht verändern werden. Daher wird zur Berechnung der Prävalenz von erwachsenen Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Plaque-Psoriasis ausschließlich auf die prognostizierten Bevölkerungsentwicklung (Destatis 2015) abgestellt und mit der (Tabelle 3-D).

Tabelle 3-D: Prognose für die 1-Jahresprävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Patienten ≥ 18 Jahre

Jahr	Bevölkerung¹	Untere Spanne	Obere Spanne
2017	81,863 Millionen	112.106	603.412
2018	82,039 Millionen	113.017	604.7090
2019	82,169 Millionen	113.196	605.668
2020	82,251 Millionen	113.309	606.272
2021	82,283 Millionen	113.353	606.508
2022	82,314 Millionen	113.396	606.736
2023	82,341 Millionen	113.433	606.936

1: Ergebnisse der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2013) – Variante-08 (G2-L2-W2)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 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 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Zielpopulation A1 ¹	22.499–156.014	19.800–137.300
Zielpopulation A2 ²	41.433–124.170	32.400–97.100
<p>1: Zielpopulation A1 beinhaltet erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind</p> <p>2: Zielpopulation A2 beinhaltet 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</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 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.

Kyntheum® ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt. Gemäß der G-BA Beratung vom 07.12.2016 teilt sich die Patientengruppe auf in Zielpopulation A1 (Patienten, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind) und Zielpopulation A2 (Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA [Psoralen und Ultraviolett A-Licht] nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt) (G-BA 2017).

In einem offiziellen Beschluss hat der G-BA die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in den beiden definierten Zielpopulationen im Dossier der frühen Nutzenbewertung für Secukinumab anerkannt und damit die Anzahl von 19.800–137.300 GKV-Patienten in der Zielpopulation A1 und 32.400–97.100 GKV-Patienten in der Zielpopulation A2 als valide bestätigt (G-BA 2015a).

Ausgehend von diesen Zahlen wurde basierend auf den vom BMG bereitgestellten GKV-Kennzahlen und dem Bevölkerungsstand der Anteil der GKV-Versicherten in der Bevölkerung bestimmt (Tabelle 3-E). Von diesem Anteil ausgehend wurde die Gesamtanzahl aller Patienten in den beiden Zielpopulationen mit Angabe der Unsicherheiten hochgerechnet und ergab 22.499–156.014 Patienten in Zielpopulation A1 ($1,1363 * 19.800 = 22.499$ und $1,1363 * 137.300 = 156.014$) und 41.433–124.170 Patienten in Zielpopulation A2 ($1,1363 * 32.400 = 41.433$ und $1,1363 * 97.100 = 124.170$).

Tabelle 3-E: Berechnung der Versichertenpopulation in der Gesamtbevölkerung

Berechnungsvariable	Anzahl/Anteil
Bevölkerungsanzahl 2015	81,378 Millionen ¹
Anzahl GKV-Versicherte 2015	70,290 Millionen ²
Anteil GKV-Versicherte 2015	0,8637
Faktor zur Hochrechnung der Zielpopulation in Gesamtbevölkerung	1,1363
1: Destatis 2015, Variante 8, Stand: 12.2015	
2: BMG 2017; G-BA 2017, Basisjahr: 2015	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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 3-2: 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
Brodalumab	Zielpopulation A1 (Patienten, die für eine systematische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind)	Beträchtlich	19.800–137.300
Brodalumab	Zielpopulation A2 (Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA [Psoralen und Ultraviolett A-Licht] nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt)	Beträchtlich	32.400–97.100

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Aufteilung der Zielpopulation in die beiden Populationen A1 und A2 erfolgt aufgrund der Festlegung der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist im Abschnitt 3.1.1

genauer beschrieben. Die Anzahl der GKV-Patienten in der jeweiligen Patienten wurde dem G-BA-Beschluss zu Secukinumab entnommen (G-BA 2015a). Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt jeweils für die gesamte Teilpopulation vor (Modul 4A, Abschnitt 4.4.3).

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.

Grundlage für die in Abschnitt 3.2 erforderlichen Daten und Angaben sind fachspezifische Lehrbücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften zur Plaque-Psoriasis. Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.1.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zur Indikation liefern. Hierbei wurden deutsche und europäische Leitlinien identifiziert (Nast et al. 2011b; Nast et al. 2011a; Nast 2015):

Die Suchbegriffe waren „guideline“, „Leitlinie“ und „Psoriasis“.

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten gezielte Einzelrecherchen über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „Klassifikation“, „Pathologie“ und „Psoriasis“. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu lokalisieren. Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft; bei Eignung wurde der Volltext analysiert. Eingeschlossen wurden alle Artikel, die neben den o.g. Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

- Beschreibung der Erkrankung
- Behandlungsoptionen der Plaque-Psoriasis
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden Daten folgender Quellen recherchiert:

- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (<https://www.dimdi.de/>)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes /GBE-Bund) (<http://www.gbe-bund.de/>)
- Nutzenbewertungen des G-BA in der Indikation (<https://www.g-ba.de/>)
- Statistisches Bundesamt (<https://www.destatis.de/>)

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. AbbVie Ltd 2016a. *Fachinformation Adalimumab Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigen: Stand September 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
2. AbbVie Ltd 2016b. *Fachinformation Adalimumab Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze: Stand September 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
3. Anonymus 2005. *Biologika bei Psoriasis: Efalizumab (Raptiva) und Etanercept (Enbrel)*. *Arznei-Telegramm* 36 (4), S. 35–41.
4. Augustin J., Chapnik J., Gupta S., Buesch K. und Radtke, M. A. 2011. *Psoriasis verursacht hohe Kosten, mindert die Produktivität am Arbeitsplatz und verringert die Lebensqualität: Psoriasis Causes High Costs, Reduces Productivity at Work and Quality of Life*. *Aktuelle Dermatologie* 37 (k.A.), S. 353–359.
5. Augustin M. 2010. *Fakten zur Versorgung der Psoriasis in Deutschland 2010*. Verfügbar unter: <https://www.psonet.de/ueber-psonet/hintergrund/fakten-zur-versorgung/>, abgerufen am: 20.02.2017.
6. Augustin M., Glaeske G., Radtke M. A., Christophers E., Reich K. und Schäfer, Ines 2010. *Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children*. *The British journal of dermatology* 162 (3), S. 633–636.
7. Augustin M., Glaeske G., Schäfer I., Rustenbach S. J., Hoer A. und Radtke, Marc Alexander 2012. *Versorgungsprozesse der Psoriasis in Deutschland - Langzeitanalyse von Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung*. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 10 (9), S. 648–656.
8. Augustin M. und Langenbruch, A. 2010. *Wie groß ist die Zufriedenheit von Psoriasis-Patienten in Deutschland mit der medizinischen Versorgung und ihrer*

Krankenversicherung ? - Teil 3: Ergebnisse der bundesweiten Versorgungsstudie PsoReal. PSomagazin 2010 (2), S. 16–17.

9. Augustin M., Reich K., Reich C., Purwins S., Jeff Rustenbach S., Schäfer I. und Radtke, Marc Alexander 2008. *Quality of psoriasis care in Germany--results of the national study PsoHealth 2007.* Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 6 (8), S. 640–645.
10. Biogen GmbH 2016. *Fachinformation Fumarsäureester Fumaderm® initial 30 mg Tabletten Fumaderm® 120 mg Tabletten: Stand Januar 2016.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
11. Boehncke W.-H. und Schön, Michael P. 2015. *Psoriasis.* The Lancet 386 (9997), S. 983–994.
12. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2017. *Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln.* Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf, abgerufen am: 26.07.2017.
13. Carretero G., Ferrandiz C., Dauden E., Vanaclocha Sebastian F., Gomez-Garcia F. J., Herrera-Ceballos E., De la Cueva-Dobao P., Belinchon I., Sanchez-Carazo J. L., Alsina-Gibert M., Lopez-Estebarez J. L., Ferran M., Torrado R., Carrascosa J. M., Carazo C., Rivera R., Jimenez-Puya R. und Garcia-Doval, I. 2015. *Risk of adverse events in psoriasis patients receiving classic systemic drugs and biologics in a 5-year observational study of clinical practice: 2008-2013 results of the Biobadaderm registry.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 29 (1), S. 156–163.
14. Celgene Europe Ltd 2016. *Fachinformation Otezla Filmtabletten: Stand: Dezember 2016.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 28.02.2017.
15. Chaptini C., Quinn S. und Marshman, Gillian 2016. *Durable dermatology life quality index improvements in patients on biologics associated with psoriasis areas and severity index: a longitudinal study.* The Australasian journal of dermatology 57 (3), S. e72-5.
16. Dermapharm 2016. *Fachinformation Acicutan 10mg/25mg Hartkapseln: Stand: September 2016.* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014128>, abgerufen am: 28.02.2016.
17. Deutscher Psoriasis Bund e. V. (DPB) 2013. *Patientenleitlinie zur Behandlung der Psoriasis der Haut: 3. Auflage.* Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001p_S3_Psoriasis_vulgaris_2014-06.pdf, abgerufen am: 15.02.2017.
18. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2017. *Papulosaquämöse Hautkrankheiten (L40-L45).* Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klasi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/block-l40-l45.htm>, abgerufen am: 01.08.2017.
19. Donker G. A., Foets M. und Spreeuwenberg, P. 1998. *Management of psoriasis in general practice now more in agreement with the guidelines of the Dutch College of General Practitioners (NHG).* Ned Tijdschr Geneesk 142 (k.A.), S. 1379–1383.
20. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Ustekinumab - Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: Stelara EMA/636854/2016 EMEA/H/C/000958.* Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000958/WC500058509.pdf, abgerufen am: 01.08.2017.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *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: Vom 27. November 2015.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf, abgerufen am: 28.02.2017.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apremilast.* Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/161/>, abgerufen am: 09.05.2017.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015c. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab.* Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/174/>, abgerufen am: 14.02.2017.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015d. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Apremilast.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3307/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_TrG_2015-11-25.pdf, abgerufen am: 13.02.2017.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015e. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab: Secukinumab Stand 27.11.2015.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf, abgerufen am: 10.02.2017.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-165 Brodalumab zur Behandlung der mittel bis schweren Plaque-Psoriasis* Data on file.
27. Huerta C., Rivero E. und Rodriguez, Luis A Garcia A. G. 2007. *Incidence and risk factors for psoriasis in the general population.* Archives of dermatology 143 (12), S. 1559–1565.
28. Janssen-Cilag International NV 2016. *Fachinformation Ustekinumab STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand Oktober 2016.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
29. Jungo P., Maul J.-T., Djamei V., Felten S. von, Kolios A. G. A., Czernielewsk J., Yawalkar N., Odermatt O., Laffitte E., Anliker M., Streit M., Augustin M., Conrad C., Hafner J., Boehncke W.-H., Gilliet M., Itin P., French L. E., Navarini A. A. und Hausermann, Peter 2016. *Superiority in Quality of Life Improvement of Biologics over Conventional Systemic Drugs in a Swiss Real-Life Psoriasis Registry.* Dermatology (Basel, Switzerland) 232 (6), S. 655–663.
30. Langley R. G., Krueger G. G. und Griffiths, C E.M. 2005. *Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life.* Annals of the rheumatic diseases 64 (Suppl 2), S. ii18-23; discussion ii24-5.
31. Lebwohl M., Strober B., Menter A., Gordon K., Weglowska J., Puig L., Papp K., Spelman L., Toth D., Kerdel F., Armstrong A. W., Stingl G., Kimball A. B., Bachelez H., Wu J. J., Crowley J., Langley R. G., Blicharski T., Paul C., Lacour J.-P., Tying S., Kircik L., Chimenti S., Callis Duffin K., Bagel J., Koo J., Aras G., Li J., Song W., Milmont C. E., Shi Y., Erond N., Klekotka P., Kotzin B. und Nirula, Ajay 2015. *Phase 3 Studies*

- Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis: AMAGINE-2, AMAGINE-3.* The New England journal of medicine 373 (14), S. 1318–1328.
32. LEO Pharma GmbH 2017. *Fachinformation Kyntheum® (Stand Juli 2017).* Data on file.
33. Lilly Deutschland GmbH 2016. *Fachinformation Ixekizumab (Taltz) Injektionslösung: Injektionslösung in einer Fertigspritze / Fertigpen.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 17.03.2017.
34. Lilly Deutschland GmbH 2017. *Ixekizumab - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Taltz®.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1815/2017-02-24_Modul3A_Ixekizumab.pdf, abgerufen am: 26.07.2017.
35. mibe GmbH Arzneimittel 2015. *Fachinformation Methotrexat Methotrexamed® 7,5 mg - 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand Mai 2015.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
36. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K., Spuls P., Griffiths C. E., Nast A., Franke J., Antoniou C., Arenberger P., Balieva F., Bylaite M., Correia O., Dauden E., Gisondi P., Iversen L., Kemeny L., Lahfa M., Nijsten T., Rantanen T., Reich A., Rosenbach T., Segaert S., Smith C., Talme T., Volc-Platzer B. und Yawalkar, Nikhil 2011. *Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus.* Archives of dermatological research 303 (1), S. 1–10.
37. MSD SHARP & DOHME GMBH 2016. *Fachinformation Infliximab REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2016.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
38. Nast A. 2015. *European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: Update 2015.* Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88>, abgerufen am: 26.07.2017.
39. Nast A., Boehncke W.-H., Mrowietz U., Ockenfels H.-M., Philipp S., Reich K., Rosenbach T., Sammain A., Schlaeger M., Sebastian M., Sterry W., Streit V., Augustin M., Erdmann R., Klaus J., Koza J., Müller S., Orzechowski H.-D., Rosumeck S., Schmidt-Ott G., Weberschock T. und Rzany, Berthold 2011a. *S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011.* JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 9 (Suppl 2), S. S1-104.
40. Nast A., Boehncke W.-H., Mrowietz U., Ockenfels H.-M., Philipp S., Reich K., Rosenbach T., Sammain A., Schlaeger M., Sebastian M., Sterry W., Streit V., Augustin M., Erdmann R., Klaus J., Koza J., Müller S., Orzechowski H.-D., Rosumeck S., Schmidt-Ott G., Weberschock T. und Rzany, Berthold 2011b. *S3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2011.* Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf, abgerufen am: 08.02.2017.
41. Nast A., Reytan N., Rosumeck S., Erdmann R. und Rzany, B. 2008. *Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 22 (11), S. 1337–1342.
42. Nestle F. O., Kaplan D. H. und Barker, Jonathan 2009. *Psoriasis.* The New England journal of medicine 361 (5), S. 496–509.

43. Novartis Pharma GmbH 2015a. *Fachinformation Ciclosporin Immunosporin® 25 mg, 50 mg, 100 mg Weichkapseln.: Stand Juli 2015.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
44. Novartis Pharma GmbH 2015b. *Secukinumab - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Cosentyx (Modul 3A).* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-861/2015-05-29_Modul3A_Secukinumab.pdf, abgerufen am: 14.02.2017.
45. Novartis Pharma GmbH 2016a. *Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Stand: April 2016.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 28.02.2017.
46. Novartis Pharma GmbH 2016b. *Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand: April 2016.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.02.2017.
47. Papp K. A., Reich K., Paul C., Blauvelt A., Baran W., Bolduc C., Toth D., Langley R. G., Cather J., Gottlieb A. B., Thaci D., Krueger J. G., Russell C. B., Milmont C. E., Li J., Klekotka P. A., Kricorian G. und Nirula, A. 2016. *A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.* The British journal of dermatology 175 (2), S. 273–286.
48. Pfizer Pharma PFE GmbH 2016a. *Enbrel 10 mg für Kinder und Jugendliche: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 28.02.2017.
49. Pfizer Pharma PFE GmbH 2016b. *Fachinformation Enbrel 25 mg: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 28.02.2017.
50. Pfizer Pharma PFE GmbH 2016c. *Fachinformation Enbrel 25 mg Fertigspritze.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 27.02.2017.
51. Pfizer Pharma PFE GmbH 2016d. *Fachinformation Enbrel 50 mg Fertigspritze.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 27.02.2017.
52. Pfizer Pharma PFE GmbH 2016e. *Fachinformation Enbrel 50mg Injektionslösung im Fertigpen.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 28.02.2017.
53. Pfizer Pharma PFE GmbH 2016f. *Fachinformation Methotrexat Lederle 2,5 mg, 10 mg Tabletten: Stand Juni 2016.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
54. Puig L. 2015. *PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 29 (4), S. 645–648.
55. Revicki D. A., Willian M. K., Menter A., Saurat J.-H., Harnam N. und Kaul, Martin 2008. *Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis.* Dermatology (Basel, Switzerland) 216 (3), S. 260–270.
56. RKI 2002. *Schuppenflechte: Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 11.* Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/schuppenflechte.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 14.02.2017.
57. Schäfer I., Rustenbach S. J., Radtke M. A., Augustin J., Glaeske G. und Augustin, Matthias 2011. *Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland – Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung.* Gesundheitswesen 73 (05), S. 308-313.

58. Schäfer I., Rustenbach S. J., Zimmer L. und Augustin, M. 2008. *Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany*. *Dermatology* (Basel, Switzerland) 217 (2), S. 169–172.
59. Schön M. P. und Boehncke, W-Henning 2005. *Psoriasis*. *The New England journal of medicine* 352 (18), S. 1899–1912.
60. Statistisches Bundesamt Deutschland 2015. *13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung: Anteil Erwachsene*. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2015&a=18,100&g>, abgerufen am: 26.07.2017.
61. Statistisches Bundesamt Deutschland 2017. *Pressemitteilung - Laufende Bevölkerungsstatistiken 2016: Veröffentlichungen verzögern sich*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerung.html>, abgerufen am: 26.07.2017.
62. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2015. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung*. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=12ACE9F3D27DD3A2991270F3B9B0C9BC.tomcat_GO_1_1?operation=abrufabelleAbrufen&selectionname=12421-0001&levelindex=1&levelid=1501073740118&index=1, abgerufen am: 26.07.2017.
63. Takahashi H., Iinuma S., Tsuji H., Honma M. und Iizuka, Hajime 2014. *Biologics are more potent than other treatment modalities for improvement of quality of life in psoriasis patients*. *The Journal of dermatology* 41 (8), S. 686–689.
64. Vena G. A., Altomare G., Ayala F., Berardesca E., Calzavara-Pinton P., Chimenti S., Giannetti A., Girolomoni G., Lotti T., Martini P., Mazzaglia G., Peserico A., Puglisi Guerra A., Sini G., Cassano N. und Cricelli, Claudio 2010. *Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database*. *European journal of dermatology : EJD* 20 (5), S. 593–598.
65. Weger W. 2010. *Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents*. *British journal of pharmacology* 160 (4), S. 810–820.
66. WHO 2016. *Globaler Bericht zur Schuppenflechte: Autorisierte deutsche Übersetzung des „Global Report on Psoriasis“ der WHO 2016*. Verfügbar unter: <https://www.weltpsoriasistag.de/wp-content/uploads/2016/12/Globaler-Bericht-Schuppenflechte-2016.pdf>, abgerufen am: 09.02.2017.

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.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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.

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

Tabelle 3-3: 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				
Brodalumab (Kyntheum®, 210 mg Injektionslösung als Fertigspritze (LEO Pharma GmbH 2017))	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt	Alle 14 Tage	26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Population A1: Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind				
Fumarsäureester (Biogen GmbH 2016)	Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist.	1 – 3 x täglich	365	1
Ciclosporin (Novartis Pharma GmbH 2015a, 2015b)	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.	2 x täglich	365	1
Methotrexat (mibe GmbH Arzneimittel 2015; Pfizer Pharma PFE GmbH 2016a)	Schwerste Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	1 x wöchentlich	52	1
Balneophototherapie (Balneo-PUVA: Methoxsalen (Galderma Laboratorium GmbH 2014b) + UV-A (G-BA 2016))	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	3 – 5 x wöchentlich	patienten-individuell unterschiedlich ¹	patienten-individuell unterschiedlich ¹
Balneophototherapie: Photosoletherapie (synchrone bzw. asynchrone Anwendung) (G-BA 2016)	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich ¹	patienten-individuell unterschiedlich ¹

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

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)
Orale PUVA: Methoxsalen (Galderma Laboratorium GmbH 2014a) + UV-A	Behandlung schwerer Formen der Psoriasis vulgaris	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich
NB ² -UVB	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich
Population A2: Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt				
Adalimumab (AbbVie Ltd 2016a, 2016b)	Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.	Jede 2. Woche	26	1
Infliximab (MSD SHARP & DOHME GMBH 2016))	Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen plus UVA (PUVA), nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird	Alle acht Wochen	6,5	1
Ustekinumab (Janssen-Cilag International NV 2016))	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden	Alle zwölf Wochen	4,3	1

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

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)
Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Brodalumab (LEO Pharma GmbH 2017)	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt	Es besteht keine Abweichung des Behandlungsmodus.		
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
Der beschriebene Behandlungsmodus berücksichtigt keine Abweichungen im Behandlungsmodus während der initialen Behandlungsphase. 1: Der Behandlungsmodus für die Balneophototherapie beträgt gem. § 3 Abs. 1 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung 3 - 5x pro Woche; die Behandlung ist auf maximal 35 Einzelanwendungen beschränkt; ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Zyklus erfolgen (G-BA 2016). 2: Schmalband-UV-B (311 nm)				

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

Brodalumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Brodalumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Kyntheum® (LEO Pharma GmbH 2017).

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Brodalumab einmal alle zwei Wochen als subkutane Fertigspritze zu verabreichen. Für die Berechnung ergibt sich daraus ein Behandlungstag pro Zyklus. Aus diesem Grund wird von 26 Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie nicht zeitlich begrenzt, sodass für Brodalumab keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird.

Im Folgenden werden abweichende Therapieschemata in der initialen Behandlungsphase entsprechend dem G-BA-Beschluss zu Secukinumab nicht berücksichtigt (G-BA 2015a).

Fumarsäureester

Fumarsäureester (Fumaderm®) ist für die Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris indiziert, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Gemäß Fachinformation wird Fumarsäureester (Fumaderm®) ein- bis dreimal täglich eingenommen (Biogen GmbH 2016). Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von einer jährlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen.

Ciclosporin

Ciclosporin ist indiziert für die Behandlung von schwersten Formen der Psoriasis, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (Novartis Pharma GmbH 2015a, 2015b). Gemäß Fachinformation wird Ciclosporin zweimal täglich eingenommen (Novartis Pharma GmbH 2015a, 2015b). Die Therapie soll über sechs Wochen hinaus nicht fortgesetzt werden, wenn kein ausreichendes Ansprechen beobachtet werden kann oder die gültigen Sicherheitsrichtlinien nicht eingehalten werden könnten. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von einer jährlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen.

Methotrexat

Methotrexat ist indiziert für die Behandlung von schwersten Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (mibe GmbH Arzneimittel 2015; Pfizer Pharma PFE GmbH 2016b). Laut Fachinformation erfolgt die Behandlung einmal wöchentlich (mibe GmbH Arzneimittel 2015; Pfizer Pharma PFE GmbH 2016b). Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von 52 Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

Phototherapie

Balneophototherapie

Gemäß der Richtlinie vertragsärztlicher Versorgung können bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zwei Verfahren der Balneotherapie, nämlich die Photosoletherapie und die Bade-PUVA, zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden (G-BA 2016). Es ist bei allen Verfahren zur Balneophototherapie eine Behandlungshäufigkeit von drei bis fünf Anwendungen pro Woche anzustreben (G-BA 2016). Die Behandlung ist auf höchstens 35 Einzelanwendungen pro Behandlungszyklus beschränkt (G-BA 2016). Laut Richtlinie kann ein neuer Behandlungszyklus frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Behandlungszyklus erfolgen (G-BA 2016). Damit können maximal zwei Behandlungszyklen mit maximal 70 Einzelanwendungen pro Jahr erfolgen. Die Dauer eines Behandlungszyklus beträgt bei einem Maximum von 35 Einzelanwendungen und drei bis fünf Einzelanwendungen pro Woche sieben bis 11,67 Wochen.

Orale PUVA (Methoxsalen Tabletten + UV-A-Bestrahlung)

Methoxsalen ist zugelassen zur Behandlung schwerer Formen der Plaque-Psoriasis (Galderma Laboratorium GmbH 2014a). Methoxsalen wird ausschließlich im Zusammenhang mit UVA therapeutisch eingesetzt (PUVA-Therapie). Die Einnahme erfolgt zwei Stunden vor Beginn der Bestrahlung (Galderma Laboratorium GmbH 2014a).

Laut der S3-Leitlinie ist die Dosis der Bestrahlung unter anderem vom Hauttyp und dem genutzten Bestrahlungsgerät abhängig (Nast et al. 2011). Damit ist die Bestrahlungsdosis patientenindividuell festzulegen. In der aktuellen S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie wird angegeben, dass in einer akuten Krankheitsphase die Therapie drei- bis fünfmal pro Woche erfolgen sollte (Herzinger et al. 2016). Die Dauer der Behandlung hängt vom Schweregrad der Erkrankung ab. Die Behandlung sollte bei Erreichen der

Symptomfreiheit beendet werden (Herzinger et al. 2016). Es gibt keine Angaben zu einer maximalen Anzahl der Behandlungen pro Behandlungszyklus und zur maximalen Anzahl der Zyklen pro Jahr. Die orale PUVA ist laut verschiedener deutscher Leitlinien nicht als Erhaltungstherapie geeignet (Herzinger et al. 2016; Nast et al. 2011).

NB UV-B-Bestrahlung

In der S3-Leitlinie wird die Schmalspektrum (Narrowband, NB) UV-B-Therapie bei einer Wellenlänge von 311 nm zur Behandlung der Psoriasis vulgaris empfohlen (Nast et al. 2011). Dabei ist die Dosis der Bestrahlung unter anderem vom Hauttyp und dem genutzten Bestrahlungsgerät abhängig (Nast et al. 2011). Damit ist die Bestrahlungsdosis patientenindividuell festzulegen. In der aktuellen S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie wird angegeben, dass in einer akuten Krankheitsphase die Therapie drei- bis fünfmal pro Woche erfolgen sollte (Herzinger et al. 2016). Die Dauer der Behandlung hängt vom Schweregrad der Erkrankung ab. Die Behandlung sollte bei Erreichen der Symptomfreiheit beendet werden (Herzinger et al. 2016). Es gibt keine Angaben zu einer maximalen Anzahl der Behandlungen pro Behandlungszyklus und zur maximalen Anzahl der Zyklen pro Jahr. Laut deutscher S3-Leitlinie ist die NB UV-B-Bestrahlung nicht als Erhaltungstherapie geeignet (Nast et al. 2011).

Adalimumab

Adalimumab ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt (AbbVie Ltd 2016a, 2016b). Laut Fachinformation wird Adalimumab einmal alle zwei Wochen verabreicht (AbbVie Ltd 2016a, 2016b). Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von 26 Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

Infliximab

Infliximab wird zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten alle acht Wochen angewendet, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (MSD SHARP & DOHME GMBH 2016). Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von 6,5 Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

Ustekinumab

Ustekinumab ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten zugelassen, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA kontraindiziert sind oder nicht vertragen wird (Janssen-Cilag International NV 2016). Die Behandlung erfolgt alle zwölf Wochen. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von 4,3 Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: 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			
Brodalumab (LEO Pharma GmbH 2017)	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt	Zyklisch einmal alle 14 Tage	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)			
Population A1: Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind			
Fumarsäureester (Biogen GmbH 2016)	Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit Fumaderm initial ist erforderlich.	Kontinuierlich: täglich	365
Ciclosporin (Novartis Pharma GmbH 2015a, 2015b)	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.	Kontinuierlich: täglich	365
Methotrexat (mibe GmbH Arzneimittel 2015; Pfizer Pharma PFE GmbH 2016a)	Schwerste Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind	Zyklisch: einmal wöchentlich	52
Balneophototherapie (Balneo-PUVA: Methoxsalen (Galderma Laboratorium GmbH 2014b) + UV-A (G-BA 2016))	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	Zyklisch 3 – 5 x wöchentlich	patientenindividuell unterschiedlich ¹
Balneophototherapie: Photosoletherapie (synchrone bzw. asynchrone Anwendung) (G-BA 2016)	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	Zyklisch 3 – 5 x wöchentlich	patientenindividuell unterschiedlich ¹

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Orale PUVA: Methoxsalen (Galderma Laboratorium GmbH 2014a) + UV-A	Behandlung schwerer Formen der Psoriasis vulgaris	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
NB ² -UVB	Behandlung der mittel- schweren bis schweren Plaque- Psoriasis	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Population A2: Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt			
Adalimumab (AbbVie Ltd 2016a, 2016b)	Behandlung der mittel- schweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.	Zyklisch: Einmal alle zwei Wochen	26
Infliximab (MSD SHARP & DOHME GMBH 2016)	Behandlung der mittel- schweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen plus UV A (PUVA), nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird	Zyklisch: Einmal alle acht Wochen	6,5
Ustekinumab (Janssen-Cilag International NV 2016)	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht ange- sprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden	Zyklisch: Einmal alle zwölf Wochen	4,3
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
<p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Darstellung des Therapieschemas unberücksichtigt, 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.</p> <p>1: Der Behandlungsmodus für die Balneophototherapie beträgt gem. § 3 Abs. 1 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung 3 – 5x pro Woche; die Behandlung ist auf maximal 35 Einzelanwendungen beschränkt; ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Zyklus erfolgen.</p> <p>2: Schmalband-UV-B (311 nm)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brodalumab (LEO Pharma GmbH 2017)	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt	26	210 mg	26 Fertigspritzen à 210 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Population A1: Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind				
Fumarsäureester (Biogen GmbH 2016))	Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist.	365	Erhaltungstherapie: 120 – 720 mg pro Tag	43.800 mg (365 Tabletten à 120 mg) – 262.800 mg (2.190 Tabletten à 120 mg)
Ciclosporin (Novartis Pharma GmbH 2015a, 2015b)	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.	365	Erhaltungstherapie: 2,5 – 5 mg/kg pro Tag	73.000 mg (730 Weichkapseln à 100 mg) – 136.875 mg (1.095 Weichkapseln à 100 mg + 365 Weichkapseln à 50 mg) + 365 Weichkapseln à 25 mg) ¹

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Methotrexat (mibe GmbH Arzneimittel 2015; Pfizer Pharma PFE GmbH 2016a)	Schwerste Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind	52	Erhaltungstherapie: Oral: 7,5 – 30 mg pro Woche Parenteral: 7,5 – 25 mg pro Woche	52 – 104 Tabletten, 52 – 104 Fertigspritzen
Balneophototherapie (Balneo-PUVA): Methoxsalen + UV-A	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	patientenindividuell unterschiedlich ²	patientenindividuell unterschiedlich	
Balneophototherapie: Photosoletherapie	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	patientenindividuell unterschiedlich ²	patientenindividuell unterschiedlich	
Phototherapie (orale PUVA) Methoxsalen + UV-A	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	
Phototherapie (NB ³ -UVB)	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	
Population A2: Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt				
Adalimumab (AbbVie Ltd 2016a, 2016b)	Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.	26	40 mg	26 Fertigspritzen/Fertigpen
Infliximab (MSD SHARP & DOHME GMBH 2016)	Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen	6,5	5 mg/kg	26 Durchstechflaschen ¹

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen plus UV A (PUVA), nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.			
Ustekinumab (Janssen-Cilag International NV 2016)	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.	4,3	45 mg	4,3 Fertigspritzen
<p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Darstellung des Verbrauchs unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p> <p>1: Basierend auf einem Körpergewicht von 76,3 kg (Destatis 2014).</p> <p>2: Der Behandlungsmodus für die Balneophototherapie beträgt gem. § 3 Abs. 1 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung 3 – 5x pro Woche; die Behandlung ist auf maximal 35 Einzelanwendungen beschränkt; ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Zyklus erfolgen.</p> <p>3: Schmalband-UV-B (311 nm)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (AbbVie Ltd 2016a; Biogen GmbH 2016, Galderma Laboratorium GmbH 2014a, 2014b; Janssen-Cilag International NV 2016; LEO Pharma GmbH 2017; MSD SHARP & DOHME GMBH 2016; Novartis Pharma GmbH 2015a; Pfizer Pharma PFE GmbH 2016a) und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Angaben zur Phototherapie basieren zusätzlich auf der S3-Leitlinie zur Psoriasis vulgaris, der S1-Leitlinie zur Phototherapie und dem Beschluss des G-BA zur Balneotherapie (G-BA 2008; Herzinger et al. 2016; Nast et al. 2011). Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag. Die gewählte Dosierung entspricht dabei der Standardtherapie für die Zielpopulation / Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen laut Fachinformation und gängigen Therapieprotokollen und berücksichtigt keine patientenindividuellen Dosisanpassungen, die beispielsweise durch Gewichtsunterschiede, Nebenwirkungen oder einen verschlechterten Allgemeinzustand notwendig sein könnten. Es wird nur die Therapie mit der Erhaltungsdosis dargestellt, d. h. abweichende Therapieschemata oder Dosierungen während einer Initialphase werden nicht dargestellt. Dies entspricht der Entscheidung zu Secukinumab (G-BA 2015b).

Für Wirkstoffe, die individuell entsprechend dem Körpergewicht dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes berechnet (Destatis 2014). Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen 76,3 kg. Die Annahme eines einheitlichen durchschnittlichen Körpergewichts folgt ebenfalls der Spruchpraxis des G-BA, zu Zwecken der Standardisierung keine Differenzierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Erkrankung zu berücksichtigen.

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen.

Ergänzend dargestellt werden die Angaben zu DDD-Festlegungen, die der amtlichen ATC / DDD-Klassifizierung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) entnommen wurden (DIMDI 2017).

Zu bewertendes Arzneimittel

Brodalumab

Verbrauch pro Gabe 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze jede zweite Woche.

Verbrauch pro Jahr $210 \text{ mg/Tag} * 26 \text{ Wochen} = 5.460 \text{ mg}$ (26 Fertigspritzen)

Es können keine Angaben zur DDD gemacht werden, da keine amtliche DDD verfügbar ist (DIMDI 2017).

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)***Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind***

Die hier dargestellten Mengen richten sich nach den in Tabelle 3-5 dargestellten Dosierungen.

Fumarsäureester

Verbrauch pro Gabe als Erhaltungsdosis 120 mg – 720 mg/Tag.

Spanne für den Verbrauch pro Jahr:

$$120 \text{ mg/Tag} * 365 \text{ Tage} = 43.800 \text{ mg (365 Tabletten)}$$

bis

$$720 \text{ mg/Tag} * 365 \text{ Tage} = 262.800 \text{ mg (2.190 Tabletten)}$$

Es können keine Angaben zur DDD gemacht werden, da keine amtliche DDD verfügbar ist (DIMDI 2017).

Ciclosporin

Ciclosporin wird laut Fachinformation in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert, wobei eine Tagesdosis von 2,5 – 5 mg/kg empfohlen wird (Novartis Pharma GmbH 2015a, 2015b). Auf Basis des durchschnittlichen Körpergewichts von 76,3 kg (Destatis 2014) ergibt sich damit ein Verbrauch von 190,8 – 381,5 mg pro Tag. Für die weiteren Berechnungen wird aufgrund der verfügbaren Wirkstärken ein täglicher Verbrauch von 200 – 375 mg herangezogen.

Verbrauch pro Gabe als Erhaltungsdosis 2,5 – 5 mg/kg/Tag:

Spanne für den Verbrauch pro Gabe:

$$2,5 \text{ mg} * 76,3 \text{ kg} = 190,8 \text{ mg} \rightarrow 200 \text{ mg (2 Weichkapseln à 100 mg)}$$

bis

$$5 \text{ mg} * 76,3 \text{ kg} = 381,5 \text{ mg} \rightarrow 375 \text{ mg (3 Weichkapseln à 100 mg + 1 Weichkapsel à 50 mg + 1 Weichkapsel à 25 mg)}$$

Spanne für den Verbrauch pro Jahr:

$$200 \text{ mg (2 Weichkapseln à 100 mg)/Tag} * 365 \text{ Tage} \\ = 73.000 \text{ mg (730 Weichkapseln à 100 mg)}$$

bis

$$375 \text{ mg (3 Weichkapseln à 100 mg + 1 Weichkapsel à 50 mg + 1 Weichkapsel} \\ \text{à 25 mg)/Tag} * 365 \text{ Tage} \\ = 136.875 \text{ mg (1.095 Weichkapseln à 100 mg + 365 Weichkapseln à 50 mg) + 365} \\ \text{Weichkapseln à 25 mg)}$$

Für Ciclosporin entspricht eine DDD 0,25 g in oraler oder parenteraler Anwendung (DIMDI 2017).

Methotrexat

Tabletten

Verbrauch pro Gabe als Erhaltungsdosis 7,5 – 30 mg/ Woche = 1 – 2 Tabletten (Wirkstärke 7,5 – 15 mg)

Spanne für den Verbrauch pro Jahr

1 x 7,5 mg/Tabletten/Woche * 52 Wochen = 52 Tabletten (à 7,5 mg)

bis

(2 x 15 mg/Tabletten/Woche) * 52 Wochen = 104 Tabletten (à 15 mg)

Fertigspritzen

Verbrauch pro Gabe als Erhaltungsdosis 7,5 – 25 mg/ Woche

Spanne für den Verbrauch pro Jahr

1 x 7,5 mg/Fertigspritze/Woche * 52 Wochen = 52 Fertigspritzen (à 7,5 mg)

bis

(1 x 25 mg/Fertigspritze/Woche) * 52 Wochen = 104 Fertigspritzen (52 Fertigspritzen à 25 mg)

Für Methotrexat entspricht eine DDD 2,5 mg in oraler oder parenteraler Anwendung (DIMDI 2017).

Phototherapie (Balneo-PUVA) Methoxsalen + UV-A

Patientenindividuell unterschiedlich

Phototherapie (orale PUVA) Methoxsalen + UV-A

Patientenindividuell unterschiedlich

Phototherapie (NB-UVB)

Patientenindividuell unterschiedlich.

Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt

Adalimumab

Verbrauch pro Gabe als Erhaltungsdosis 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Fertigpen alle 2 Wochen.

Verbrauch pro Jahr 40 mg (1 Fertigpen) * 26 Gaben = 26 Fertigpen (à 40 mg)

Für Adalimumab entspricht eine DDD 2,9 mg in parenteraler Anwendung (DIMDI 2017).

Infliximab

Verbrauch pro Gabe als Erhaltungsdosis 5 mg/kg/ = 5 mg * 76,3 kg
= 381,5 mg (4 Durchstechflaschen à 100 mg) alle 8 Wochen

Verbrauch pro Jahr 381,5 mg (4 Durchstechflaschen à 100 mg) * (52/8 Gaben) =
381,5 mg (4 Durchstechflaschen à 100 mg) * 6,5 Gaben = 26 Durchstechflaschen (à 100 mg)

Für Infliximab entspricht eine DDD 3,75 mg in parenteraler Anwendung (DIMDI 2017).

Ustekinumab

Verbrauch pro Gabe als Erhaltungsdosis 45 mg = 1 Fertigspritze alle 12 Wochen. Ab einem Körpergewicht von 100 kg beträgt der Verbrauch pro Gabe 90 mg (1 Fertigspritze).

Verbrauch pro Jahr 45 mg (1 Fertigspritze) * (52/12 Gaben) =
45 mg (1 Fertigspritze) * 4,3 Gaben = 4,3 Fertigspritzen

Für Ustekinumab entspricht eine DDD 0,54 mg in parenteraler Anwendung (DIMDI 2017).

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 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.

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

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 3-6: 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
Brodalumab (Kyntheum [®] , LEO Pharma, PZN 13570696)	1.895,87 €(210 mg Fertigspritzen, 2 St)	1.789,10 €[1,77 €; 105,00 €]
Adalimumab (HUMIRA [®] , AbbVie), PZN 11515262	1.878,68 €(40 mg Injektionslösung, 2 St)	1.772,89 €[1,77 €; 104,02 €]
Adalimumab (HUMIRA [®] , AbbVie), PZN 11515279	5.231,36 €(40 mg Injektionslösung, 6 St)	4.934,10 €[1,77 €; 295,49 €]
Ciclosporin (DEXIMUNE [®] , Dexcel), PZN 06056349	85,85 €(25 mg Weichkapseln, 100 St), FB: 105,85 €	84,08 €[1,77 €; 0,00 €]
Ciclosporin (DEXIMUNE [®] , Dexcel), PZN 06056409	163,38 €(50 mg Weichkapseln, 100 St), FB: 202,04 €	161,61 €[1,77 €; 0,00 €]
Ciclosporin (DEXIMUNE [®] , Dexcel), PZN 06056473	321,17 €(100 mg Weichkapseln, 100 St), FB: 395,71 €	319,40 €[1,77 €; 0,00 €]
Dimethylfumarat (FUMADERM [®] , Biogen), PZN 01085240	624,18 €(120 mg Tabletten, 200 St)	546,52 €[1,77 €; 75,89 €]
Infliximab (INFLECTRA [®] , Pfizer Ph.PFE), PZN 10315756	3.506,19 €(100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 5 St)	3.335,59 €[1,77 €; 168,83 €]
Methotrexat (LANTAREL [®] , Pfizer Ph.PFE), PZN 04246985	26,69 €(7,5 mg Tabletten, 30 St), FB: 33,42 €	24,92 €[1,77 €; 0,00 €]
Methotrexat (MTX [®] , Hexal), PZN 04946659	57,45 €(15 mg Tabletten, 30 St), FB: 57,45 €	55,68 €[1,77 €; 0,00 €]
Methotrexat (MTX [®] , Hexal), PZN 08410789	86,49 €(7,5 mg Fertigspritzen, 6 St)	47,59 €[1,77 €; 37,13 €]
Methotrexat (METHOTREXAT [®] , Stadapharm), PZN 09651897	280,00 €(25 mg Fertigspritzen, 12 St)	265,46 €[1,77 €; 12,77 €]
Methoxsalen (MELADININE [®] , Galderma), PZN 00101623	22,28 €(3 mg/ml 50 ml Lösung, 1 St)	18,72 €[1,77 €; 1,79 €]
Methoxsalen (MELADININE [®] , Galderma), PZN 00101646	64,39 €(3 mg/ml 500 ml Lösung, 1 St)	55,35 €[1,77 €; 7,27 €]
Methoxsalen (MELADININE [®] , Galderma), PZN 01673971	59,52 €(10 mg Tabletten, 50 St)	48,11 €[1,77 €; 9,64 €]
Ustekinumab (STELARA [®] , Janssen Cilag), PZN 06435986	5.021,41 €(45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 St)	4.736,14 €[1,77 €; 283,50 €]
1: Rabatt nach § 130 SGB V 2: Rabatt nach § 130a SGB V FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück Stand Lauer-Steuer: 15.06.2017 (Ausnahme für Brodalumab (Kyntheum [®]): 01.09.2017)		

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
Quelle: Lauer-Fischer 2017a, 2017b, 2017c, 2017d, 2017e, 2017f, 2017g, 2017h		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich – mit Ausnahme von Brodalumab – auf die Apothekenabgabepreise mit dem Stand 15.06.2017 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO® InfoSystem der ausgewählten Packungen (für Brodalumab wurde der Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2017 berücksichtigt). Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit den aktuell günstigsten Kosten für die GKV gewählt. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Die Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen.

In die in der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenabgabepreise „Taxe-Verkaufspreis (gesetzlich)“, die für die Berechnung herangezogen werden, sind auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Rabatte nach § 130b SGB V bereits eingerechnet.

Zuzahlungen der Patienten wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt (IQWiG 2017).

Angaben zu den Kosten von Brodalumab

Zur Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten wird der Apothekenabgabepreis für die Packungen mit 2 Fertigspritzen KYNTHEUM®210 mg von 1.895,87 € herangezogen, woraus sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte Kosten von 1.789,10 € ergeben.

Angaben zu den Kosten von Fumarsäureester

Zur Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten wird der Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe für die Packungen mit 200 Tabletten FUMADERM® 120 mg von 624,18 €

herangezogen (Lauer-Fischer 2017d), woraus sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte Kosten von 546,52 € ergeben.

Angaben zu den Kosten von Ciclosporin

Zur Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten wird der Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe für die Packungen mit jeweils 100 Tabletten CICLOSPORIN® mit 25 mg, 50 mg und 100 mg von 85,85 € (DEXIMUNE 25, Dexcel), 163,38 € ((DEXIMUNE 50, Dexcel)) und 321,17 € (DEXIMUNE 100, Dexcel) herangezogen (Lauer-Fischer 2017c), woraus sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte Kosten von 84,08 €, 161,61 € und 319,40 € ergeben.

Angaben zu den Kosten von Methotrexat

Tabletten

Zur Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten wird der Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe für die Packungen mit jeweils 30 Tabletten LANTAREL® 7,5 mg und MTX HEXAL 15 mg von 26,69 € und 57,45 € herangezogen (Lauer-Fischer 2017f), woraus sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte Kosten von 24,92 € und 55,68 € ergeben.

Fertigspritzen

Zur Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten wird der Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe für die Packungen mit 6 Fertigspritzen MTX HEXAL® 7,5 mg und 12 Fertigspritzen METHOTREXAT STADA® 25 mg von 86,49 € und 280,00 € herangezogen (Lauer-Fischer 2017f), woraus sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte Kosten von 47,59 € und 265,46 € ergeben.

Angaben zu den Kosten von Phototherapie (Balneo-PUVA)

Für die Balneo-PUVA fällt die Gebührenordnungsposition 10350 an (KBV 2017). Diese Gebührenordnungsposition enthält alle Kosten, einschließlich der Kosten für die Mittel zur Herstellung der lichtsensibilisierenden Lösung gemäß § 2 Abs. 3 des G-BA-Beschlusses Balneophototherapie für die Bade-PUVA und Sprechstundenbedarf (KBV 2017). Damit werden keine weiteren Arzneimittelkosten berücksichtigt.

Damit ergeben sich pro Sitzung die folgenden Kosten für die GKV:

- EBM-Ziffer 10350: selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimiertem UV-Spektrum 41,91 € (398 Punkte) (KBV 2017)

Angaben zu den Kosten von Phototherapie (orale PUVA)

Zur Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten wird der Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe für die Packungen mit 50 Tabletten MELADININE® 10 mg von 59,52 € herangezogen (Lauer-Fischer 2017g), woraus sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte Kosten von 48,11 € ergeben.

Hinzu kommen die GKV-Kosten für die UV-A-Bestrahlung (pro Sitzung):

- EBM-Ziffer 30430: selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimiertem UV-Spektrum 5,79 € (55 Punkte) (KBV 2017)

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

- EBM-Ziffer 30431: Zuschlag bei Durchführung der Phototherapie als Photochemotherapie (z. B. PUVA) 3,69 €(35 Punkte) (KBV 2017)

Somit entstehen durch die UV-A-Bestrahlung pro Sitzung Kosten in Höhe von 9,48 €

Angaben zu den Kosten von Phototherapie (NB-UVB)

Folgende Gebührenordnungsposition wird für die Schmalband UV-B-Bestrahlung pro Sitzung berechnet:

- EBM 30430: selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimiertem UV-Spektrum 5,79 €(55 Punkte) (KBV 2017)

Angaben zu den Kosten von Adalimumab

Zur Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten wird der Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe für die Packungen mit jeweils 6 Fertigten Humira® 40 mg/0,4 ml von 5.231,36 € herangezogen (Lauer-Fischer 2017a), woraus sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte Kosten von 4.934,10 € ergeben.

Angaben zu den Kosten von Infliximab

Zur Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten wird der Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe für die Packungen mit jeweils 5 Durchstechflaschen INFLECTRA® 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates von 3.506,19 € herangezogen (Lauer-Fischer 2017e), woraus sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte Kosten von 3.335,59 € ergeben.

Angaben zu den Kosten von Ustekinumab

Zur Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten wird der Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe für die Packungen mit jeweils 1 Fertigspritze STELARA® 45 mg Injektionslösungskonzentrat von 5.021,41 € herangezogen (Lauer-Fischer 2017h), woraus sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte Kosten von 4.736,14 € ergeben.

Tabelle 3-F: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Gabe	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brodalumab	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Population A1: Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind					
Fumarsäureester	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Ciclosporin	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Gabe	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Methotrexat	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Balneophototherapie (Balneo-PUVA)	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Balneophototherapie Photooletherapie	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Phototherapie (orale PUVA)	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Phototherapie (NB-UV-B)	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Population A2: Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt					
Adalimumab	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	6,5	461,50
Ustekinumab	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert (u.a. G-BA 2015a).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und

Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“

Die Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe wurde zum 01.10.2015 geändert (GKV-Spitzenverband 2015). Die pauschalen Zuschläge sind nun wie folgt abzurechnen (GKV-Spitzenverband 2015): „[...] Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig.“

In der Kostendarstellung aller Arzneimitteln, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71,00 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet.

Nachfolgend wird für die berücksichtigten Wirkstoffe dargelegt, ob und warum ein Zuschlag für die Berechnung berücksichtigt wurde. Grundlage waren jeweils die Fachinformationen der Wirkstoffe.

Brodalumab: Brodalumab wird parenteral in einer Fertigspritze verabreicht. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen entfällt daher.

Fumarsäureester: Fumarsäureester wird oral in Tablettenform verabreicht. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen entfällt daher.

Ciclosporin: Ciclosporin wird oral als Weichkapsel oder Lösung zum Einnehmen verabreicht. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen entfällt daher.

Methotrexat: Methotrexat wird oral in Tablettenform oder parenteral in Form von Fertigspritzen, Pens oder als Injektionslösung verabreicht. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen wird nicht berücksichtigt, da für die Kostenberechnung nur die Darreichungsformen Tabletten, Fertigspritzen und Pen berücksichtigt werden.

Balneophototherapie (Balneo-PUVA, Photosoletherapie): Die Gebührenordnungsposition für die Balneophototherapie enthält alle Kosten, einschließlich der Kosten für die Mittel zur Herstellung der lichtsensibilisierenden Lösung. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen entfällt daher.

Phototherapie (orale PUVA): Bei der oralen PUVA wird Methoxsalen oral in Tablettenform verabreicht. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen entfällt daher.

Phototherapie (NB-UV-B): Bei der Schmalband-UV-B-Bestrahlung werden keine Arzneimittel gegeben. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen entfällt daher.

Adalimumab: Adalimumab wird parenteral in einer Fertigspritze oder einem Fertigen verabreicht. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen entfällt daher.

Infliximab: Bei Infliximab handelt es sich um Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Die Infliximab-Infusionslösung ist unter aseptischen Bedingungen herzustellen. Im Übrigen ist die Fachinformation zu beachten (z. B. MSD SHARP & DOHME GMBH 2016). Daher wird für die Kostenberechnung der pauschale Zuschlag für die Herstellung einer Antikörperhaltigen Zubereitung von 71,00 € pro Gabe berücksichtigt.

Ustekinumab: Ustekinumab wird parenteral in einer Fertigspritze verabreicht. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen entfällt daher.

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 3-7 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.

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

Tabelle 3-7: 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				
Brodalumab (LEO Pharma GmbH 2017)	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Population A1: Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind				
Fumarsäureester	Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist.	entfällt	entfällt	entfällt
Ciclosporin	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.	entfällt	entfällt	entfällt
Methotrexat	Schwerste Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, und der Psoriasis arthropathica.	entfällt	entfällt	entfällt
Balneophototherapie ¹ (Balneo-PUVA): Methoxsalen + UV-A	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	entfällt	entfällt	entfällt
Balneophototherapie ¹ (Photosoletherapie)	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	entfällt	entfällt	entfällt
Phototherapie ¹ (orale PUVA) Methoxsalen + UV-A	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	entfällt	entfällt	entfällt
Phototherapie ¹ (NB ² -UV-B)	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	entfällt	entfällt	entfällt
Population A2: Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt				
Adalimumab	Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-	1	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.	gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)		
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1	1
		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ³	1	1
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	1
		HBV-DNA (GOP 32823) ⁴	1	1
Infliximab	Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen plus UV A (PUVA), nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	1
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1	1
		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ³	1	1
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	1
		HBV-DNA (GOP 32823) ⁴	1	1
Ustekinumab	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer	1	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
		BCG) (GOP 32670)		
<p>1: Die Leistungserbringung ist an die G-BA Vorgaben zur Balneophototherapie gebunden (Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung). Die Angaben zu den jeweils notwendigen (ärztlichen) Leistungen und deren Kosten sind im Anschluss an Tabelle 3-6 zu finden.</p> <p>2: Schmalband-UV-B (311 nm)</p> <p>3: Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.</p> <p>4: Abrechnung der EBM GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den aktuell gültigen Fachinformationen der Arzneimittel entnommen. Notwendige GKV-Leistungen für die Erbringung der verschiedenen Formen der Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, Schmalband-UV-B) werden im Anschluss an Tabelle 3-6 dargestellt.

Es werden nur Kosten berücksichtigt, die mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehen. Für die Wirkstoffe der zVT Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet (siehe dazu auch G-BA 2015b).

Zu bewertendes Arzneimittel

Brodalumab

Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation angegeben (LEO Pharma GmbH 2017).

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)***Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind***

Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat, Phototherapie (Balneo-PUVA, orale PUVA, Schmalband UV-B)

Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation bzw. der anderen Therapieverfahren angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung Psoriasis hinausgehen, werden nicht berücksichtigt (G-BA 2015b).

Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt*Adalimumab*

Für Adalimumab werden folgende Leistungen berücksichtigt:

- Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)
- HBs-Antigen (GOP 32781)
- anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) [Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.]
- anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)
- HBV-DNA (GOP 32823) [Abrechnung vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge möglich.]

Infliximab

Für Infliximab werden folgende Leistungen berücksichtigt:

- Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)

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

- HBs-Antigen (GOP 32781)
- anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) [Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv]
- anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)
- HBV-DNA (GOP 32823) [Abrechnung vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich].

Für Infliximab könnte zusätzlich pro Gabe die Leistung Infusionstherapie (GOP 02101) berücksichtigt werden. Diese Prozedur würde dann 6,5-mal pro Jahr berücksichtigt werden.

Ustekinumab

Für Ustekinumab wird folgende Leistung berücksichtigt:

- Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 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 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
HBV-DNA (GOP 32823)	89,50 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den entsprechenden Gebührenordnungspositionen (GOP) im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (KBV 2017). Die für Infliximab ggf. zu berücksichtigende Leistung Infusionstherapie (GOP 02101) ist mit Kosten von 16,53 € pro Einheit verbunden (KBV 2017).

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (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 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brodalumab	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Population A1: Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind				
Fumarsäureester	Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist.	entfällt	entfällt	entfällt
Ciclosporin	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.	entfällt	entfällt	entfällt

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

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
Methotrexat	Schwerste Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, und der Psoriasis arthropathica.	entfällt	entfällt	entfällt
Phototherapie (Balneo-PUVA)	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	entfällt	entfällt	entfällt
Phototherapie (orale PUVA)	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	entfällt	entfällt	entfällt
Phototherapie (Schmalband-UVB)	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	entfällt	entfällt	entfällt
Population A2: Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt				
Adalimumab	Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €	1.879.200 €– 5.631.800 €
		HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €	178.200 €– 534.050 €
		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹	5,50 €	178.200 €– 534.050 €
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €	191.160 €– 572.890 €
		HBV-DNA (GOP 32823) ²	89,50 €	2.899.800 €– 8.690.450 €
Infliximab	Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-	58,00 €	1.879.200 €– 5.631.800 €

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

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
	plus UV A (PUVA), nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird	10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)		
		HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €	178.200 €– 534.050 €
		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹	5,50 €	178.200 €– 534.050 €
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €	191.160 €– 572.890 €
		HBV-DNA (GOP 32823) ²	89,50 €	2.899.800 €– 8.690.450 €
Ustekinumab (STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung, 45 mg/90 mg Fertigspritze (Janssen-Cilag International NV 2016))	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €	1.879.200 €– 5.631.800 €
1: Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv. 2: Abrechnung der EBM GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge möglich.				

Neben den in Tabelle 3-9 dargestellten Kosten kommt für Infliximab zusätzlich die Berücksichtigung der Infusionstherapie (GOP 02101) mit Kosten von 107,45 € pro Patient pro Jahr und von 3.481.380 €– 10.433.395 € für alle Patienten in Population A2 der Zielpopulation in Frage.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede

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

Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: 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	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brodalumab	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt	23.258,30 €	1.214.083.260 €– 5.451.745.520 € (für beide Fragestellungen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)			
Population A1: Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind			
Fumarsäureester	Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist.	997,40 €– 5.984,39 €	19.748.520 €– 821.656.747 €
Ciclosporin	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.	2.331,62 €– 4.394,20 €	46.166.076 €– 603.323.660 €
Methotrexat ¹	Schwerste Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, und der Psoriasis arthropathica.	43,19 €– 193,02 €	855.162 €– 26.501.646 €
Phototherapie (Balneo-PUVA)	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	patientenindividuell unterschiedlich	
Phototherapie (orale PUVA)	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	patientenindividuell unterschiedlich	
Phototherapie (Schmalband-UVB)	Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	patientenindividuell unterschiedlich	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Population A2: Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt			
Adalimumab	Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.	21.545,50 €	698.074.200 €– 2.092.068.050 €
Infliximab	Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen plus UV A (PUVA), nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird	17.970,97 €	582.259.428 €– 1.744.981.187 €
Ustekinumab	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden	20.423,40 €	661.718.160 €– 1.983.112.140 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>1: Zur Berechnung der Therapiekosten für Methotrexat wurden nur die oralen Darreichungsformen berücksichtigt, da diese aufgrund der Festbetragsregelung geringere Jahrestherapiekosten aufweisen.</p>			

Bei Berücksichtigung der GOP 02101 für Infliximab betragen die Jahrestherapiekosten für diese Therapieoption 18.078,42 € pro Patient und 585.740.808 € – 1.755.414.582 € für die gesamte Population A2 der GKV-Zielpopulation.

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.

Die geschätzte Anzahl von der GKV zu versorgender Patienten innerhalb des Anwendungsgebietes, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, wurde in Abschnitt 3.2.4 mit einer Spanne von 52.200 bis 234.400 Patienten angegeben. Diese teilen sich in Population A1 mit einer Spanne: 19.800 bis 137.300 Patienten und Population A2 mit einer Spanne von 32.400 bis 97.100 Patienten auf.

In Population A1 steht eine Vielzahl über Jahrzehnte etablierter Therapieoptionen zu Verfügung, mit denen die Ärzte schon lange Erfahrung haben. Auch für die Population A2 stehen den Ärzten aus der Praxis die seit mehreren Jahren geläufigen Biologika Etanercept (seit 2004), Infliximab (seit 2005), Adalimumab (seit 2007), Ustekinumab (seit 2009), Abatacept (seit 2015) und Secukinumab (seit 2015) als Alternativen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zur Verfügung. Aktuell wurde im März 2017 mit Ixekizumab ein weiterer Wirkstoff in den Markt eingeführt. Aufgrund dieser Vielzahl ist eine quantitative Abschätzung der Versorgungsanteile nicht möglich. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Anzahl der in der Realität in den Populationen A1 und A2 behandelten Patienten mit Brodalumab wesentlich kleiner ist als die Zielpopulation.

Patientengruppen mit Kontraindikation

In der Fachinformation liegen in der Zielpopulation gegenwärtig folgende Einschränkungen der Anwendungsmöglichkeiten von Brodalumab aufgrund von Kontraindikationen vor: Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Arzneimittels sowie mit aktivem Morbus Crohn (LEO Pharma GmbH 2017).

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

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Brodalumab im Versorgungsalltag existieren nicht.

Daher wurden die Abbruchdaten aus den klinischen Phase-III-Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 als Näherung dargestellt. Zusätzlich zu den in diesen Studien berichteten Therapieabbrüchen von 2,5 % (Brodalumab 210 mg Q2W, Woche 12) und 2,6 % (Brodalumab 210 mg Q2W, Woche 12) sind in der Praxis Abbrüche aufgrund eines fehlenden Ansprechens zu erwarten (Amgen 2015a, 2015b).

Da eine Übertragung dieser Daten auf den realen Versorgungsalltag zur Abschätzung der Therapieabbrüche nicht möglich ist, werden diese Daten in den Berechnungen nicht weiter berücksichtigt.

Patientenpräferenz

Bei einer Befragung von Plaque-Psoriasis-Patienten zu patientenrelevanten Therapiezielen und -nutzen mittels Patient Benefit Index waren die zwei wichtigsten Punkte „von allen Hautveränderungen geheilt zu sein“ (ziemlich bzw. sehr wichtig für 90,3 % der Patienten) und „eine schnellere Verbesserung der Haut zu erfahren“ (ziemlich bzw. sehr wichtig für 87,6 % der Patienten) (Usslar 2012). Ergebnisse der AMAGINE-2- und AMAGINE-3-Studie zeigen, dass 44,4 % bzw. 36,7 % der Patienten bei einer Therapie mit Brodalumab 210 mg bereits nach drei Monaten (Woche 12) vollständige Symptombefreiheit (PASI 100-Response) erlangten (Amgen 2015a, 2015b). Es kann somit von einer gewissen Präferenz der Patienten für Brodalumab ausgegangen werden.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

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

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.

Wie beschrieben ist eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Brodalumab zu diesem Zeitpunkt nicht möglich. Die in Tabelle 3-10 beschriebenen Jahrestherapiekosten werden unter Berücksichtigung der genannten Aspekte geringer ausfallen.

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.

Die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Wirkstoffe entnommen sowie der aktuellen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf der IFA-Meldung und den abgeleiteten Rabatten nach §130a SGB V. Für die Arzneimittel der zVT basieren die aktuellen Kosten auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® Info-System) zu Preisen, Rabatten sowie verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen. Die Kostendarstellung für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beruht auf der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und insbesondere ihrer aktuellen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ (GKV-Spitzenverband 2015). Die Angaben zu DDD-Festlegungen wurden dem amtlichen ATC-Index mit DDD-Angaben für das Jahr 2017 des DIMDI entnommen (DIMDI 2017), der Jahresverbrauch an DDD wurde auf Basis der praktisch einsetzbaren Darreichungsformen ermittelt. Die durchschnittliche Körperoberfläche, die für darauf bezogene Dosisberechnungen herangezogen wird, entstammt den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung (Destatis 2014). Die Kosten für nichtmedikamentöse Therapieoptionen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab entnommen (KBV 2017). Die Kosten der GKV-Zusatzleistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab entnommen (KBV 2017). Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur Frühen Nutzenbewertung einbezogen.

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. AbbVie Ltd 2016a. Fachinformation Adalimumab Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Stand September 2016. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
2. AbbVie Ltd 2016b. Fachinformation Adalimumab Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze: Stand September 2016. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.

3. Amgen 2015a. *Studienbericht Studie AMAGINE-3 Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Regimens of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-3. Data on file.*
4. Amgen 2015b. *Studienbericht Studie AMAGINE-2 A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Regimens of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-2. Data on file.*
5. Biogen GmbH 2016. *Fachinformation Fumarsäureester Fumaderm® initial 30 mg Tabletten Fumaderm® 120 mg Tabletten: Stand Januar 2016.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
6. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2017. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017.* Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2017/atc-ddd-amtlich-2017.pdf>, abgerufen am: 28.02.2017.
7. Galderma Laboratorium GmbH 2014a. *Fachinformation Methoxsalen Meladinine® 10 mg Tabletten: Stand November 2014.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
8. Galderma Laboratorium GmbH 2014b. *Fachinformation Methoxsalen Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 %: Stand November 2014.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2008. *Balneophototherapie: Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_Abschluss.pdf, abgerufen am: 01.02.2017.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *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: Vom 27. November 2015.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf, abgerufen am: 28.02.2017.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab: Secukinumab Stand 27.11.2015.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf, abgerufen am: 10.02.2017.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung: (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung).* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1259/MVV-RL_2016-06-16_iK-2016-09-08.pdf, abgerufen am: 01.02.2017.
13. Herzinger T., Berneburg M., Ghoreschi K., Gollnick H., Hölzle E., Hönigsmann H., Lehmann P., Peters T., Röcken M., Scharffetter-Kochanek K., Schwarz T., Simon J., Tanew A. und Weichenthal, Michael 2016. *S1-Guidelines on UV phototherapy and*

- photochemotherapy*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 14 (8), S. 853–876.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf, abgerufen am: 12.07.2017.
 15. Janssen-Cilag International NV 2016. *Fachinformation Ustekinumab STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand Oktober 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
 16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2017. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2017*. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/html/ebm.php>, abgerufen am: 19.06.2017.
 17. Lauer-Fischer 2017a. *Auszug aus der Lauer-Steuer für den Wirkstoff Adalimumab: Datenstand: 15.06.2017*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 19.06.2017.
 18. Lauer-Fischer 2017b. *Auszug aus der Lauer-Steuer für den Wirkstoff Brodalumab: Datenstand: 01.09.2017*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 30.08.2017.
 19. Lauer-Fischer 2017c. *Auszug aus der Lauer-Steuer für den Wirkstoff Ciclosporin: Datenstand: 15.06.2017*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 19.06.2017.
 20. Lauer-Fischer 2017d. *Auszug aus der Lauer-Steuer für den Wirkstoff Dimethylfumarat: Datenstand: 15.06.2017*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 19.06.2017.
 21. Lauer-Fischer 2017e. *Auszug aus der Lauer-Steuer für den Wirkstoff Infliximab: Datenstand: 15.06.2017*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 19.06.2017.
 22. Lauer-Fischer 2017f. *Auszug aus der Lauer-Steuer für den Wirkstoff Methotrexat: Datenstand: 15.06.2017*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 19.06.2017.
 23. Lauer-Fischer 2017g. *Auszug aus der Lauer-Steuer für den Wirkstoff Methoxsalen: Datenstand: 15.06.2017*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 19.06.2017.
 24. Lauer-Fischer 2017h. *Auszug aus der Lauer-Steuer für den Wirkstoff Ustekinumab: Datenstand: 15.06.2017*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 19.06.2017.
 25. LEO Pharma GmbH 2017. *Fachinformation Kyntheum® (Stand Juli 2017)*. Data on file.
 26. mibe GmbH Arzneimittel 2015. *Fachinformation Methotrexat Methotrexamed® 7,5 mg - 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand Mai 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
 27. MSD SHARP & DOHME GMBH 2016. *Fachinformation Infliximab REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
 28. Nast A., Boehncke W.-H., Mrowietz U., Ockenfels H.-M., Philipp S., Reich K., Rosenbach T., Sammain A., Schlaeger M., Sebastian M., Sterry W., Streit V., Augustin M., Erdmann R., Klaus J., Koza J., Müller S., Orzechowski H.-D., Rosumeck S., Schmidt-

- Ott G., Weberschock T. und Rzany, Berthold 2011. *S3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2011*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf, abgerufen am: 08.02.2017.
29. Novartis Pharma GmbH 2015a. *Fachinformation Ciclosporin Immunosporin® 25 mg, 50 mg, 100 mg Weichkapseln.: Stand Juli 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
30. Novartis Pharma GmbH 2015b. *Fachinformation Ciclosporin Sandimmun® Optoral 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg Weichkapseln.: Stand Juli 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
31. Pfizer Pharma PFE GmbH 2016a. *Fachinformation Lantarel® Tabletten (Stand: Juni 2016)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/004477>, abgerufen am: 20.03.2017.
32. Pfizer Pharma PFE GmbH 2016b. *Fachinformation Methotrexat Lederle 2,5 mg, 10 mg Tabletten: Stand Juni 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
33. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) 2015. *Hilfstaxe Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen: Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf, abgerufen am: 20.06.2017.
34. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2014. *Körpermaße der Bevölkerung 2013: Mikrozensus 2013- Fragen zur Gesundheit*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 01.02.2017.
35. Usslar K. von 2012. *Entwicklung der Items für den Fragebogen "Patient Benefit Index 2.0" zu patientenrelevanten Therapiezielen und -nutzen: Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg*. Verfügbar unter: <http://ediss.sub.uni-hamburg.de/volltexte/2013/6010/pdf/Dissertation.pdf>, abgerufen am: 03.05.2017.

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.

Folgende Angaben sind direkt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Kyntheum[®] entnommen (Europäische Kommission 2017):

Anwendungsgebiete

Kyntheum ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 210 mg und wird als subkutane Injektion in Woche 0, 1 und 2, gefolgt von 210 mg alle 2 Wochen, verabreicht.

Bei Patienten, die nach 12 bis 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich nur partiellem Ansprechen kann sich der Zustand ihrer Erkrankung bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 16 Wochen hinaus verbessern.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (...). Kyntheum wurde bei diesen Patienten nicht untersucht. Es können daher keine Dosisempfehlungen abgegeben werden.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung und Beeinträchtigung der Leber

Kyntheum wurde bei diesen Patienten nicht untersucht. Es können daher keine Dosisempfehlungen abgegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kyntheum bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht belegt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Kyntheum wird als subkutane Injektion verabreicht. Jede Fertigspritze ist ausschließlich zur einmaligen Anwendung bestimmt. Kyntheum soll nicht in schmerzempfindliche, geprellte, rote, harte, dicke, schuppige oder von Psoriasis betroffene Hautbereiche injiziert werden. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.

Nach Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten Kyntheum selbst injizieren, wenn ein Arzt dies für angebracht hält. Die Patienten sind anzuweisen, die vollständige Menge an Kyntheum gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage zu injizieren. Umfassende Informationen zur Anwendung sind in der Packungsbeilage enthalten.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der (...) sonstigen Bestandteile [Prolin, Glutamat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke].
- Aktiver Morbus Crohn.
- Klinisch bedeutende aktive Infektionen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, soll die Bezeichnung und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels deutlich dokumentiert werden.

Morbus Crohn

Es liegen nur wenige Daten zu Patienten mit Morbus Crohn in der Anamnese vor. Bei der Verschreibung von Kyntheum bei Patienten mit Morbus Crohn in der Anamnese ist Vorsicht geboten. Patienten mit Morbus Crohn in der Anamnese sollten im Hinblick auf Zeichen und Symptome eines aktiven Morbus Crohn überwacht werden. Wenn Patienten einen aktiven Morbus Crohn entwickeln, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Es liegen Berichte über Suizidgedanken und suizidales Verhalten, einschließlich vollendeten Suizids, bei mit Kyntheum behandelten Patienten vor. Die meisten Patienten mit suizidalem Verhalten wiesen Depressionen und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten in der Anamnese auf. Ein Kausalzusammenhang zwischen der Behandlung mit Kyntheum und einem erhöhten Risiko für Suizidgedanken und suizidales Verhalten wurde nicht nachgewiesen.

Risiko und Nutzen der Behandlung mit Kyntheum bei Patienten mit Depressionen und/oder Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten in der Anamnese oder bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, sind sorgfältig abzuwägen. Patienten, Pflegepersonal und Familien sind darauf hinzuweisen, auf ein Auftreten oder eine Verschlechterung von Depressionen, Suizidgedanken, Angst oder anderen Stimmungsschwankungen zu achten und ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal zu kontaktieren, falls dies eintritt. Wenn ein Patient an neuen oder sich verschlechternden Symptomen einer Depression leidet und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten festgestellt werden, wird empfohlen, die Behandlung mit Kyntheum zu beenden.

Infektionen

Kyntheum kann das Risiko für Infektionen erhöhen.

Während einer 12-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit Psoriasis wurden bei 0,5 % der Patienten, die Kyntheum erhielten, schwerwiegende Infektionen beobachtet (...).

Bei Anwendung von Kyntheum bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder rezidivierenden Infektionen in der Anamnese ist Vorsicht geboten. Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hinweisen. Wenn ein Patient eine schwere Infektion entwickelt, sollte der Patient engmaschig überwacht und die Kyntheum-Therapie unterbrochen werden, bis die Infektion zurückgegangen ist.

Es wurden keine Fälle von aktiver Tuberkulose in klinischen Studien berichtet. Dennoch sollte Kyntheum bei Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden. Patienten mit latenter Tuberkulose ist vor Beginn der Behandlung mit Kyntheum eine Therapie gegen Tuberkulose in Betracht zu ziehen.

Abfall der absoluten Neutrophilenzahl

Während der 12-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studie wurde bei Patienten mit Psoriasis ein im Allgemeinen vorübergehender und reversibler Abfall der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) bei 5,6 % der mit Kyntheum behandelten Patienten beobachtet. Schweregrad 3 und 4 wurden gelegentlich beobachtet. Keiner der ANC-Abfälle mit Schweregrad 3 oder 4 bei den Psoriasis-Patienten stand mit einer schweren Infektion in Zusammenhang.

Impfungen

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Kyntheum den Impfschutz der Patienten gemäß den lokalen Impfempfehlungen zu aktualisieren. Kyntheum soll nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen verabreicht werden (...). Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Lebendimpfstoffe oder zum Risiko einer Infektion oder der Übertragung einer Infektion nach Verabreichung von Lebendimpfstoffen bei mit Kyntheum behandelten Patienten vor.

Impfung von Säuglingen

Die Impfung von Säuglingen mit Lebendimpfstoffen nach einer Kyntheum Exposition im dritten Trimenon sollte mit einem Arzt besprochen werden.

Gleichzeitige immunsuppressive Therapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kyntheum in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, wurden nicht untersucht.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebendimpfstoffe sollen nicht gleichzeitig mit Kyntheum verabreicht werden (...).

Die Bildung von CYP450-Enzymen kann während einer chronischen Entzündung durch erhöhte Konzentrationen bestimmter Zytokine (z. B. IL-1, IL-6, IL-10, TNF α , IFN) verändert sein. Obwohl kein Einfluss von Interleukin (IL)-17A und IL-17RA bei der Regulierung von CYP450-Enzymen berichtet wurde, wurde die Wirkung von Brodalumab auf die CYP3A4/3A5-Aktivität in einer krankheitsspezifischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie untersucht.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis erhöhte eine subkutane Einzeldosis von 210 mg Brodalumab die Exposition von Midazolam, einem CYP3A4/3A5-Substrat, um 24 %. Auf Grundlage des Ausmaßes der Veränderung der Exposition von Midazolam ist keine Dosisanpassung von CYP3A4/3A5-Substraten erforderlich, wenn diese gleichzeitig mit Kyntheum angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und bis mindestens 12 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen bei der Anwendung von Brodalumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (...).

Es ist bekannt, dass humanes IgG2 die Plazentaschranke passiert und Brodalumab ist ein humanes IgG2. Daher besitzt Brodalumab das Potenzial, von der Mutter auf den Fötus übertragen zu werden. Vorsichtshalber soll eine Anwendung von Kyntheum während der Schwangerschaft vermieden werden.

Da die Metabolisierung von Brodalumab bei Säuglingen unbekannt ist, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Exposition des Säuglings mit Lebendimpfstoffen nach einer

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

Therapie mit Kyntheum im dritten Trimester mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brodalumab in die Muttermilch übergeht. Da Brodalumab ein monoklonaler Antikörper ist, kann Brodalumab im Kolostrum und in niedrigen Konzentrationen in der späteren Milch vorkommen.

Ein Risiko für das Neugeborene / den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob entweder auf das Stillen verzichtet oder die Behandlung mit Kyntheum unterbrochen wird. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Brodalumab auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Geschlechtsorgane und die Anzahl, die Motilität und die Morphologie von Spermien (...).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

Kyntheum® unterliegt der Verschreibungspflicht. Die Fachinformation von Kyntheum® stellt die Bedingungen für das Inverkehrbringen des Arzneimittels detailliert dar. Insofern sind die folgenden Angaben direkt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen (Europäische Kommission 2017):

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

„B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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 6 Monaten nach der Zulassung vor.“ (Europäische Kommission 2017)

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

Es wurde kein Annex IV des EPARs erstellt. In Annex IID des EPAR finden sich folgende Angaben zu „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ (Europäische Kommission 2017):

„

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

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

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

“ (Europäische Kommission 2017)

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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 Risk-Management-Plan (RMP) ist im EPAR (EMA 2017) beschrieben.

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Brodalumab sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor, sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Annex IA und in der Packungsbeilage Kyntheum® (Annex IIIB der Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel) (Europäische Kommission 2017).

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

Die Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung, sowie laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Maßnahmen im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans sind in Tabelle 3-G und Tabelle 3-H dargestellt.

Tabelle 3-G: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zu Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierbare Risiken		
Infektionen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang IA, Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2), sowie in der Packungsbeilage Kyntheum® (Anhang IIIB, Abschnitte 2 und 4)	Keine
Verschlechterung Crohn-Krankheit in Patienten mit aktiver Crohn-Krankheit	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang IA, Abschnitte 4.3 und 4.4), sowie in der Packungsbeilage Kyntheum® (Anhang IIIB, Abschnitt 2)	Keine
Neutropenie	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang IA, Abschnitte 4.4 und 4.8), sowie in der Packungsbeilage Kyntheum® (Anhang IIIB, Abschnitt 4)	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Suizidgedanken und -verhalten	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang IA, Abschnitte 4.4 und 5.2), sowie in der Packungsbeilage Kyntheum® (Anhang IIIB, Abschnitt 2)	Keine
Schwere kardiale Komplikation	Keine spezifischen Maßnahmen notwendig; der derzeitige Therapiestandard ist ausreichend.	Keine
Maligne Tumorerkrankungen	Keine spezifischen Maßnahmen notwendig; der derzeitige Therapiestandard ist ausreichend.	Keine
Überempfindlichkeit	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang IA, Abschnitt 4.3), sowie in der Packungsbeilage Kyntheum® (Anhang IIIB, Abschnitt 2)	Keine

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

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zu Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Fehlende Information		
Risiken während Schwangerschaft und Stillzeit	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang IA, Abschnitt 4.4 und 4.6), sowie in der Packungsbeilage Kyntheum® (Anhang IIIB, Abschnitt 2).	Keine
Verwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang IA, Abschnitt 4.2 und 5.1), sowie in der Packungsbeilage Kyntheum® (Anhang IIIB, Abschnitt 2).	Keine
Verwendung bei älteren Patienten (ab ≥ 65 Jahre)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang IA, Abschnitt 4.2 und 5.2).	Keine
Verwendung bei Patienten mit renaler Insuffizienz	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang IA, Abschnitt 4.2 und 5.2).	Keine
Verwendung bei Patienten mit hepatischer Insuffizienz	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang IA, Abschnitt 4.2 und 5.2).	Keine
Verwendung bei Patienten mit anderer regionaler/ethnischer Herkunft	Keine spezifischen Maßnahmen notwendig.	Keine
Verwendung bei Patienten mit kürzlich erfolgter Impfung	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang IA, Abschnitt 4.4 und 4.5), sowie in der Packungsbeilage Kyntheum® (Anhang IIIB, Abschnitt 2).	Keine

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

Tabelle 3-H: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Maßnahmen im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans

Studie/Art der Maßnahme, Titel und Kategorie (3)	Zielsetzung	Betroffenes Sicherheitsanliegen	Geplanter Zeitrahmen	Einreichungsdatum für Berichte
Phase 4 Beobachtungsstudie	Diese Studie soll das Risiko für suizidales Verhalten, schwere Infektionen, schwere kardiale Komplikationen (MACE) und maligne Tumorerkrankungen untersuchen. Suizidales Verhalten und schwere Infektionen werden sowohl in einer Fall-Zeit-Kontroll-Studie als auch in einer parallelen Kohortenstudie analysiert werden. Für die parallele Kohortenstudie werden zwei Komparatorklassen verwendet. Diese werden IL-12/IL-23, IL-17-Inhibitoren und TNF-alpha-Inhibitoren sein.	Risiko von suizidalem Verhalten, schweren Infektionen, MACE und malignen Tumorerkrankungen.	Einreichung des Protokolls für Review und Befürwortung durch den Pharmakovigilanz-ausschuss (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC). Datenerhebung folgt dem Launch-Plan; der erste Launch wird für Q3/2017 erwartet.	Innerhalb von drei Monaten nach der Entscheidung der Europäischen Kommission Zwischenbericht Über suizidales Verhalten und schwere Infektionen. Erwartet für Q4/ 2023. Abschlussbericht Über schwere Infektionen, MACE und maligne Tumorerkrankungen Erwartet für Q3/2030.
Meta-Analyse Der <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> Fragebogen wird in zukünftigen randomisierten kontrollierten Studien miteinbezogen, um Informationen zu Suizidgedanken und suizidalem Verhalten zu generieren.	Meta-Analyse zukünftiger RCTs, für die Daten zu Suizidgedanken und suizidalem Verhalten anhand des <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> Fragebogen erhoben wurden.	Risiko von suizidalem Verhalten	Die Meta-Analyse wird durchgeführt, sobald ausreichend Daten verfügbar sind, um relevante Schätzer auf Basis individueller Studien berechnen zu können, d. h. sobald zwei ausreichend vergleichbare klinische Studien abgeschlossen wurden.	Abhängig von zeitlicher Durchführung zukünftiger Studien

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

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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 sind keine weiteren, von der Fachinformation und dem Risiko-Management-Plan abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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 3.4.1 bis 3.4.4 stammen aus der Fach- und Gebrauchsinformation von Kyntheum® (Europäische Kommission 2017) und dem EPAR (EMA 2017).

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. Europäische Kommission 2017. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Brodalumab*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170717138213/anx_138213_de.pdf, abgerufen am: 19.07.2017.
2. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Assessment report Kyntheum: International non-proprietary name: brodalumab. Procedure No. EMEA/H/C/003959/0000*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003959/WC500232916.pdf, abgerufen am: 07.08.2017.