

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dimethylfumarat (Skilarence®)

Almirall Hermal GmbH

Modul 3 A

*Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer
Psoriasis vulgaris*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	100
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	105
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	107
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	108
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	111
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	111
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	117
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	117
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	117
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	120
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	120
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	120

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der Psoriasis vulgaris im Rahmen der Zulassung [27]...	22
Tabelle 3-2: Entwicklung der Versorgung von Patienten mit Psoriasis in Deutschland [1]....	23
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	27
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-7: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-8: Dosierungsschema für Skilarence [®] gemäß Fachinformation.....	54
Tabelle 3-9: Dosierungsschema von Fumaderm [®] initial und Fumaderm [®] in Anlehnung an die Fachinformation	55
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-11: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Patient pro Jahr	68
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	84
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	88
Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen gemäß der Hilfstaxe	96
Tabelle 3-16: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr.....	97
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	101
Tabelle 3-18: Verordnungen (DDD in Mio.) von Fumaderm [®] in Deutschland.....	106
Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung	118

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
AMG	Arzneimittelgesetz
AMP	Antimikrobielle Proteine
AP	Alkalische Phosphatase
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSA	<i>Body Surface Area</i>
DAV	Deutscher Apothekerverband
DC	Dendritische Zellen
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungspositionen
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL-C	<i>High Density Lipoprotein Cholesterin</i>
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IU	<i>International Unit</i>
JCV	John-Cunningham-Virus
LDL-C	<i>Low Density Lipoprotein Cholesterin</i>
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NB-UV-B	<i>Narrowband UV-B Phototherapie</i>

PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PBI	<i>Patient Benefit Index</i>
PDD	<i>Prescribed Daily Dose</i>
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PUVA	Psoralen + UV-A (Photochemotherapie)
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
Th1	Typ1-T-Helferzellen
Th2	Typ2-T-Helferzellen
Th17	Typ17-T-Helferzellen
TNF- α	Tumornekrosefaktor
WHO	<i>World Health Organization</i>
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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat (Skilarence®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris,

A die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA^{1,2} oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.³

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

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab oder Etanercept⁴

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt folgendes Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat (Skilarence®) zugrunde [1]:

„Skilarence wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.“

Almirall Hermal zeigt den medizinischen Nutzen im Vergleich zu **Fumarsäureester**, für einen direkten oder indirekten Vergleich zum Nachweis des Zusatznutzens liegen jedoch keine geeigneten Daten für die Teilpopulationen A und B vor.

¹ Nach Erreichen der Erscheinungsfreiheit ist eine langfristig angelegte PUVA-Erhaltungstherapie nicht angezeigt

² Alle verfügbaren Packungen von Methoxsalen (Meladinine®) wurden zum 15.09.2017 außer Vertrieb gesetzt. Somit ist in Deutschland derzeit kein Fertigarzneimittel mehr für die orale PUVA verfügbar.

³ Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass Methotrexat, Ciclosporin und Methoxsalen nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen sind und Ciclosporin für die Langzeittherapie kontraindiziert ist.

⁴ Aus Sicht von Almirall erfüllt Etanercept die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie, diese Position ist im Abschnitt 3.1.2 näher erläutert. Aus diesem Grund wird Etanercept im vorliegenden Dossier – abweichend von der Festlegung des G-BA im Beratungsgespräch – als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt und die Kosten für Etanercept werden im Abschnitt 3.3 dargestellt.

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).

Es fanden zwei Beratungsgespräche beim G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

G-BA-Beratung 2015-B-136

Die erste G-BA-Beratung fand am 26.11.2015 statt. Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, die in der mit Schreiben vom 13.01.2015 übermittelten Niederschrift festgehalten wurde [2]:

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

a) die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, ist:

- Eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von: Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB -UVB)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

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

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab“

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Teilpopulation A durch den G-BA

Am 17.05.2016 wurde Almirall Hermal ein Schreiben zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA übermittelt [3]. Die Änderung bezog sich ausschließlich auf Teilpopulation a) und lautet wie folgt:

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

a) die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, ist:

- ~~Eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von:~~ Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB -UVB)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Nach Angaben des G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse bestimmt. Die hier genannte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde auch in den Nutzenbewertungsverfahren zu Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, Verfahrensnummer D276) und Ixekizumab (Verfahrensnummer D275) bestimmt [4, 5].

G-BA-Beratung 2017-B-135

Die zweite G-BA-Beratung fand am 25.08.2017 statt. Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs wurde erneut eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen. Folgende zweckmäßige Vergleichstherapie wurde festgelegt und mit Schreiben vom 31.08.2017 in der vorläufigen Niederschrift übermittelt [6]:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat (Skilarence®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris,

a) die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab*

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

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

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab*

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.“

Zum Zulassungsstatus der Arzneimittel führt der G-BA aus:

„Dabei ist zu berücksichtigen, dass Methotrexat und Ciclosporin nur zur Behandlung von Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, zugelassen sind, und somit nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen sind. Bei der Auswahl der Therapie im Vergleichsarm sind die Komorbiditäten und der Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Patienten sowie ggf. auftretende Nebenwirkungen der Arzneimittel zu berücksichtigen.“

Somit sind – trotz einer „oder“-Verknüpfung der Therapiealternativen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Ciclosporin und Methotrexat nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten geeignet. Dies trifft des Weiteren ebenfalls auf den Wirkstoff Methoxsalen als Bestandteil der oralen PUVA zu, der nur für Patienten mit schwerer Psoriasis zugelassen ist.

Zusammenfassend sind das Fumarsäureester-Präparat Fumaderm[®] sowie Secukinumab die einzigen Arzneimittel, welche auf Basis der Zulassungen uneingeschränkt für Teilpopulation A als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden können.

Zur Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie merkt der G-BA an:

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

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.

Der Begründung des G-BA folgt Almirall Hermal nur bedingt und weist daher auf folgende Aspekte hin, die Änderungen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Folge haben:

Teilpopulation A

Berücksichtigung der Phototherapie (orale PUVA)

Aus Sicht von Almirall Hermal handelt es sich bei der oralen PUVA (Einnahme von Psoralen + UV-A-Bestrahlung) um eine nicht-medikamentöse Therapie. Da die Behandlung über das bloße Verabreichen eines Arzneimittels hinausgeht, führt der Einsatz des Photosensibilisators Psoralen nicht dazu, dass es sich bei der oralen PUVA um eine medikamentöse Therapie handeln würde. Die orale PUVA stellt trotz ihrer Arzneimittelkomponente eine Behandlungsmethode dar und ist somit für Patienten im Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat, die „eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen“, nicht als zweckmäßige Therapie anzusehen.

Zudem stellt die Phototherapie eine für die Langzeitbehandlung ungeeignete Therapieform dar.

Die S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie ist die aktuellste Leitlinie in Deutschland, die sich mit der Behandlung von Psoriasis auseinandersetzt [7]. Hier werden folgende Aussagen getroffen:

„Grundsätzlich empfehlen sich bei einer Phototherapie Kombinationsbehandlungen, um die Wirksamkeit zu verbessern und damit die UV-Belastung des Patienten zu minimieren und Risiken zu reduzieren.“

Auf die „UV-Belastung“ wurde auch im Beschluss des G-BA zur Änderung der Richtlinie „Methoden vertragsärztlicher Versorgung: Balneophototherapie“ explizit hingewiesen; eine Aufklärung der Patienten bezüglich unerwünschter Wirkungen (z.B. Entwicklung von Malignomen) und Wechselwirkungen der Behandlung (z.B. Interaktion mit Medikamenten) sollte erfolgen [8].

Zur Daueranwendung findet sich folgender Hinweis in der S1-Leitlinie [7]:

„Nach Erreichen der Erscheinungsfreiheit ist eine langfristig angelegte Erhaltungstherapie nicht angezeigt.“

Insgesamt ziehen die Autoren für die UV-Phototherapie und Photochemotherapie das Fazit, dass die Indikation stets streng zu stellen ist und keine Daueranwendung aufgrund der verschiedenen Nebenwirkungen bzw. noch nicht abschließend geklärter Risiken zu empfehlen ist. Damit stehen die Aussagen weiterhin in Einklang mit der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, die sich gegen eine Anwendung von Phototherapie in der Erhaltungstherapie ausspricht [9]. Für die Erhaltungstherapie wird die Phototherapie hier als „nicht indiziert“ bewertet.

Zusammenfassend sprechen die Leitlinien zwar für eine UV-Phototherapie, allerdings sollte die Anwendung nicht dauerhaft durchgeführt werden. Dieser Aspekt ist bei der Auslegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen.

Zudem ist derzeit in Deutschland kein Fertigarzneimittel mit dem Psoralen Methoxsalen verfügbar.⁵

Vorgenommene Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Almirall Hermal:

Es wurde die Fußnote *„Nach Erreichen der Erscheinungsfreiheit ist eine langfristig angelegte PUVA-Erhaltungstherapie nicht angezeigt.“* als Hinweis eingefügt.

⁵ Alle verfügbaren Packungen von Methoxsalen (Meladinine[®]) wurden zum 15.09.2017 außer Vertrieb gesetzt.

Konkretisierung der Aussage „Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen“.

Trotz einer „oder“-Verknüpfung der Therapiealternativen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind Ciclosporin, Methotrexat und Methoxsalen nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten (schwere, schwerste bzw. schwere therapierefraktäre Fälle) geeignet. Zudem sollte Ciclosporin gemäß Leitlinie nicht als Langzeittherapie eingesetzt werden [9]. Aus diesen Gründen wurde die Angabe des G-BA „Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen“ konkretisiert.

Vorgenommene Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Almirall Hermal:

Es wurde die Fußnote „Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass Methotrexat, Ciclosporin und Methoxsalen nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen sind und Ciclosporin für die Langzeittherapie kontraindiziert ist.“ als Hinweis eingefügt.

Teilpopulation B***Berücksichtigung von Etanercept***

Nach Auffassung von Almirall Hermal ist auch der Wirkstoff Etanercept in die zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation B mit aufzunehmen. In der für Deutschland maßgeblichen S3-Leitlinie steht Etanercept auf einer Stufe mit den Biologika Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab [9]. Auch die europäische S3-Leitlinie von 2015 nimmt keine Einschränkung der Empfehlung für Etanercept vor – Etanercept wird neben den anderen Biologika als gleichwertige Therapieoption genannt [10].

Es stehen nur sehr wenige direkt vergleichende Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit von Etanercept zur Verfügung. Diese weisen entweder eine sehr geringe Patientenzahl auf (wie die Studie PIECE, in der Infliximab gegen Etanercept verglichen wurde [11]) oder eine Studiendauer von weniger als 24 Wochen (wie die Studie ACCEPT, in der Etanercept mit Ustekinumab über 12 Wochen verglichen wurde [12]). Indirekte Vergleiche sind in der Regel nur über Placebo als Brückenkompator möglich, wobei wiederum die Problematik besteht, dass die meisten Studien nur über 12 Wochen placebokontrolliert sind und somit lediglich die Induktionsphase der Therapie betrachten. Diese Studien erfüllen hinsichtlich der Studiendauer nicht die Anforderung des G-BA an geeignete Studien zur Bewertung des Zusatznutzens und sollten demzufolge auch nicht zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden. Die Evidenzlage zum Vergleich der Wirksamkeit der Biologika in der Erhaltungstherapie bei systemisch vorbehandelten Patienten ist hingegen schwach. Reviews, die die Induktions- und Erhaltungstherapie separat bewerten, kommen zu dem Ergebnis, dass ein Ranking der Biologika für die Erhaltungstherapie auf Basis der verfügbaren Evidenz nicht möglich ist [13, 14], oder sehen keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit der Biologika in der Langzeittherapie [15]. Ein systematischer Review von Beobachtungsstudien aus dem klinischen Alltag zeigt ebenfalls eine vergleichbare Wirksamkeit der verschiedenen Biologika [16].

Weiterhin wird Etanercept im deutschen Versorgungskontext wesentlich häufiger in der Indikation Psoriasis vulgaris eingesetzt als beispielweise Infliximab, was der aktuelle Datenstand des Psobest-Registers zeigt [17].⁶

Somit lässt sich weder aus der für Deutschland relevanten Evidenz noch aus der deutschen Versorgungssituation ein Ausschluss von Etanercept aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründen. Aus Sicht von Almirall Hermal ist es daher sachgerecht, Etanercept in die zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation B als therapeutische Option mit aufzunehmen.

Vorgenommene Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Almirall Hermal:

Etanercept wurde als weiterer Wirkstoff in die zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation B mit aufgenommen.

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.

Das Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat (Skilarence®) wurde der Fachinformation entnommen. Die Anwendungsgebiete der zweckmäßigen Vergleichstherapieoptionen wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Bei Methotrexat oral wurden die Informationen aus dem maßgeblichen Referenztext von der Seite des BfArM herangezogen.

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden aus den Unterlagen zur Beratungsanforderung 2017-B-135 zitiert. Bei den Ausführungen zur Phototherapie wurde auf die deutschen Leitlinien verwiesen. Die Angaben zu Etanercept stammen aus der deutschen und der europäischen S3-Leitlinie, aus den vom G-BA in der Evidenzrecherche und –synopse zu Secukinumab und Ixekizumab zitierten Quellen sowie dem deutschen Psoriasis-Register PsoBest.

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.

⁶ Von den 6.766 in das PsoBest-Register eingeschlossenen Patienten erhielten bei Einschluss 290 Patienten Etanercept, während nur 94 Patienten mit Infliximab behandelt wurden (Stand: 17.07.2017). Von den Patienten des PsoBest-Registers, die im Register mit einem Biologikum behandelt werden, erhalten etwa 17 % Etanercept, wohingegen lediglich 6 % der Patienten mit Infliximab behandelt werden (halbjährliche Auswertung, Stand: 31.12.2016) [17].

1. Almirall Hermal GmbH (2017): Skilarence® 30 mg/120 mg magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 04.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-136.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2015-B-136: Dimethylfumarat zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): 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 – Ixekizumab. [Zugriff: 29.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): 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 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 29.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-135.
7. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (2015): S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. [Zugriff: 15.09.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-029l_S1_UV-Phototherapie_Photochemotherapie_2015-08.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2008): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie vom 13. März 2008.
9. Nast A (2011): Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011 AWMF-Register Nr. 013/001 Klasse: S3. [Zugriff: 15.06.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf.
10. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. (2015): European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - EDF in cooperation with EADV and IPC [Zugriff: 07.06.2017]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88>.
11. de Vries AC, Thio HB, de Kort WJ, Opmeer BC, van der Stok HM, de Jong EM, et al. (2017): A prospective randomized controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis: the Psoriasis Infliximab vs. Etanercept Comparison Evaluation (PIECE) study. Br J Dermatol; 176(3):624-33.
12. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. (2010): Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med; 362(2):118-28.

13. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, et al. (2012): Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 26(11):1331-44.
14. Correr CJ, Rotta I, Teles Tde S, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM, et al. (2013): Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad Saude Publica*; 29 Suppl 1:S17-31.
15. Reich K, Sinclair R, Roberts G, Griffiths CE, Tabberer M, Barker J (2008): Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*; 24(5):1237-54.
16. Zweegers J, Otero ME, van den Reek JM, van Lumig PP, Driessen RJ, Kievit W, et al. (2016): Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*; 96(4):453-8.
17. PsoBest (2017): Aktuelle Einschlusszahlen. Stand: 07/2017. [Zugriff: 17.07.2017]. URL: <https://www.psobest.de/einschlusszahlen/>.

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.

Überblick über die Erkrankung Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Erkrankungen der Haut. Für betroffene Patienten bedeutet die Psoriasis eine meist jahrzehntelange Beeinträchtigung vieler Aspekte des täglichen Lebens, verbunden mit einem großen persönlichen Aufwand, teilweise erheblicher Stigmatisierung und sozialer Ausgrenzung [1]. Die sozioökonomische Bedeutung für die Gesellschaft ist gekennzeichnet durch die Chronizität der Erkrankung, Einschränkungen der Produktivität der Erkrankten und insgesamt nicht unerhebliche Therapiekosten [2]. Die angemessene Behandlung der Psoriasis kann Hautsymptome deutlich lindern und die Lebensqualität verbessern [1]. In einem Beschluss der 67. Versammlung der Weltgesundheitsbehörde (WHO) wurde die Psoriasis als fünfte nicht infektiöse Erkrankung in die Liste der besonders zu unterstützenden Erkrankungen aufgenommen [3]. Diese Maßnahme unterstreicht die Anerkennung der Psoriasis als schwere nichtinfektiöse Erkrankung.

Es gibt verschiedene klinische Verlaufsformen der Psoriasis, die anhand der betroffenen Körperstellen, der Art der Läsionen sowie der Begleitsymptome voneinander unterschieden werden. Dabei ist die häufigste klinische Manifestationsform die Psoriasis vulgaris, die auch als Plaque-Psoriasis bezeichnet wird. Im Folgenden wird ausschließlich auf die Psoriasis vulgaris Bezug genommen, da es sich dabei um das Indikationsgebiet von Dimethylfumarat (Skilarence®) handelt [4].

Pathogenese der Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis vulgaris ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der genetische Faktoren und Umwelteinflüsse (wie z.B. bakterielle oder virale Infekte, Rauchen, Wetterumschwünge) in der Pathogenese zusammenwirken. Auch Stress, hoher Alkoholkonsum, verschiedene Medikamente sowie mechanische Reize (Schürfwunden, Sonnenbrand, enganliegende Kleidung) können bei Veranlagung der initiale Auslöser für das Auftreten von Psoriasis-Symptomen sein.

Die Bedeutung der Gene für die Pathogenese der Psoriasis wird durch die familiäre Häufung der Krankheit deutlich. Der genetische Anteil am Psoriasisrisiko wird auf 60 % bis 70 % geschätzt [5].

Der Pathogenese der Psoriasis vulgaris liegen enge Wechselwirkungen zwischen Komponenten des angeborenen und des adaptiven Immunsystems zugrunde [6, 7]. Primär werden **dendritische Zellen** (DC) – Zellen des angeborenen Immunsystems, die gegen ein noch nicht identifiziertes Antigen gerichtet sind – aktiviert und exprimieren unterschiedliche immunmodulatorische Zytokine wie u.a. TNF- α , IL-12, IL-23 sowie IL-1 β , was zur Unterhaltung der Immunantwort führt [8]. Aktivierte myeloide DC induzieren schließlich die Differenzierung naiver T-Zellen in Th1- sowie Th17-Zellen. Im speziellen wird die Differenzierung und Proliferation der Th17-Zellen maßgeblich durch das Zytokin IL-23 und die Differenzierung der Th1-Zellen durch IL-12 induziert [9].

Die **differenzierten T-Zellen (Th1, Th17)** aktivieren daraufhin die zellvermittelte Abwehr des adaptiven Immunsystems. Sie wandern ins Gewebe der Haut, wo sie körpereigene Zellen der Haut als körperfremd erkennen. Durch die vermehrte Aktivierung von Th1-Zellen, kommt es zur vermehrten Expression Th1-charakteristischer Zytokine (IFN- γ , IL-2 und TNF- α) [10] und schließlich zu einem pathologischen Ungleichgewicht zwischen Th1-Zellen und Th2-Zellen, dem einst eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Psoriasis vulgaris zugesprochen wurde [11]. Neuere Studien zeigen, dass neben den „klassischen“ Th1-Zellen die sogenannten Th17-Zellen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Psoriasis spielen [9, 12-14]. Th17-Zellen produzieren das immunmodulatorische Zytokin IL-17A, das auch von anderen Zelltypen wie $\gamma\delta$ -T-Zellen in der Haut exprimiert wird, sowie auch IL-22. Die Sekretion von IL-17A und IL-22 führt zur Stimulation der Proliferation und zur gestörten Differenzierung von Keratinozyten. Daneben wird die Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine und Chemokine sowie antimikrobieller Peptide induziert [14]. Die IL-23/IL-17-Achse verdeutlicht die enge Interaktion verschiedener Komponenten des angeborenen und adaptiven Immunsystems (IL-23: Zytokin aus DC; IL-17A: Zytokin aus Th17-Zelle).

Keratinozyten, aktiviert durch die genannten Mechanismen, sind durch die Hyperproliferation sowie eine gestörte Differenzierung gekennzeichnet. Diese pathologischen Eigenschaften führen zu der Psoriasis-typischen Schuppung der Haut. Weiterhin produzieren Keratinozyten antimikrobielle Peptide und Proteine (AMP) mit proinflammatorischen Eigenschaften. Für die Pathogenese der Psoriasis bedeutende AMP sind das Cathelicidin (LL37), die S100-Proteine sowie Defensine [8]. Im weiteren Verlauf der Immunantwort führt die Sekretion von AMP zur Aktivierung von DC, was wiederum zur Differenzierung von naiven T-Zellen führt [15].

Daneben lassen sich **neutrophile Granulozyten** in psoriatischen Hautläsionen nachweisen. Sie sind wichtige Zellen der angeborenen Immunabwehr und setzen u.a. AMP frei [8], wodurch DC aktiviert werden [15]. Neben Th17-Zellen sind auch neutrophile Granulozyten eine wichtige Quelle von IL-17 [16, 17].

Zusammenfassend kommt es nach Induktion dendritischer Zellen zu einer Aktivierung der Differenzierung von naïven T-Zellen (Th17, Th1) durch IL-23 und IL-12. Daraufhin exprimieren Th17- und Th1-Zellen u.a. die Zytokine IL-17, IL-22, IFN- γ und TNF- α , wodurch die pathologischen Mechanismen in Keratinozyten aktiviert werden. Rückkopplungseffekte zwischen T-Zellen als Vertreter des adaptiven Immunsystems und Zellen des angeborenen Immunsystems (neutrophile Granulozyten, Keratinozyten) führen schließlich zu einer Verstärkung und Chronifizierung der Immunantwort.

Natürlicher Verlauf und Komorbiditäten der Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis wird heute als systemische Erkrankung aufgefasst, die Hautsymptome, eine mögliche Gelenkbeteiligung sowie charakteristische Komorbiditäten umfasst. Die Krankheit verläuft bei jedem Patienten unterschiedlich, häufig liegt ein chronisch rezidivierender Verlauf vor. Grundsätzlich kann die Psoriasis vulgaris in jedem Alter erstmals auftreten. Allerdings lassen sich zwei Psoriasis Typen altersabhängig unterscheiden. Der häufiger auftretende Typ I mit vorwiegend schwerem Krankheitsverlauf zeichnet sich durch eine Manifestation bei Patienten vor dem 40. Lebensjahr (Altersgipfel zwischen 16 und 25 Jahren) und durch eine hohe familiäre Prädisposition aus [8]. Die Psoriasis vulgaris Typ II tritt deutlich später bei Patienten nach dem 40. Lebensjahr (Altersgipfel zwischen 55 und 60 Jahren) auf [8]. Im Vergleich zum Typ I ist eine familiäre Häufung nicht nachgewiesen und die Schwere der Psoriasis-Symptome ist weniger stark ausgeprägt. Geschlechtsspezifische Unterschiede sind nicht nachgewiesen.

Typische Prädispositionsstellen von Psoriasisherden sind die Streckseiten der Arme, die Hände, das Schienbein, tiefer Rücken/Gesäß, die Kopfhaut, der Bauchnabel und Körperfalten (z. B. die Analfalte) [6]. Die Hautveränderungen sind durch Rötung (Erythem), Schuppung und Verdickung der Haut gekennzeichnet. Als Folge kann der Patient unter starkem Juckreiz leiden.

Bei Patienten mit Psoriasis vulgaris können auch die Nägel betroffen sein (ca. 50 % der Patienten) [6]. Dies äußert sich in gelblich/braun verfärbten sowie angegriffenen Nägeln. Dabei können die Nägel verdickt, zerbröckelt oder komplett zerstört sein.

Des Weiteren können Entzündungen der Gelenke und gelenknaher Strukturen wie z.B. Sehnenansätze (Psoriasis-Arthritis) auftreten. Eine Psoriasis-Arthritis kann etwa bei jedem fünften Patienten diagnostiziert werden [18].

Zu den typischen Komorbiditäten zählen andere chronisch entzündliche Erkrankungen (bspw. chronisch entzündliche Darmerkrankungen) sowie metabolische Veränderungen (Fettstoffwechselstörungen, Diabetesneigung, Adipositas, arterielle Hypertonie) [6, 19]. Ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall und eine erhöhte Mortalität mit einer um ca. drei bis vier Jahre verkürzten Lebenserwartung wird insbesondere für jüngere, unbehandelte Patienten mit schwerer Psoriasis vulgaris angenommen [20]. Die mit der Psoriasis verbundenen Komorbiditäten erfordern eine vielfältige Komedikation, die insbesondere bei der Auswahl einer systemischen Therapie zur

Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen ist [5]. Auch für bestimmte psychische Störungen, z.B. Depressionen, ist eine Assoziation mit Psoriasis beschrieben [21].

Diagnose und Einteilung nach Stadien der Psoriasis vulgaris

Die Diagnose der Psoriasis vulgaris wird vorwiegend durch die typische Morphologie der pathologischen Hautveränderungen bestimmt. Aufgrund der genetischen Einflussfaktoren ist die Frage nach der Familienanamnese obligat und das Ergebnis der Befragung geht in die Diagnosestellung ein. Weiterhin kann das Auspitz-Phänomen zur Sicherung der Diagnose herangezogen werden. Hierzu wird die parakeratorische Hornschicht abgekratzt, wodurch eine punktförmige Blutung (blutiger Tau) sichtbar wird. Hilfreich ist weiterhin die Inspektion der Prädilektionsstellen und der Nägel. Nur in Ausnahmefällen muss eine Biopsie mit histologischer Untersuchung die klinische Verdachtsdiagnose bestätigen [5].

Zur Beurteilung der Krankheitsschwere gilt in Deutschland die S3 Leitlinie. Hier werden folgende etablierte Instrumente beschrieben [5]:

„Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI)

Der „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI) berücksichtigt die Ausprägung der Symptome Erythem (Rötung), Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine. Der PASI wird als Score angegeben und kann Werte von 0 (keine Psoriasis-Symptomatik) bis maximal 72 erreichen (zur Operationalisierung siehe Modul 4). Eine Verringerung des PASI-Scores entspricht somit einer Verbesserung der Erkrankung. Weiterhin wird in klinischen Studien die prozentuale Veränderung des PASI erhoben. Ein PASI 75 beispielsweise bezeichnet eine Verbesserung des PASI-Scores um 75 % nach Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert. Dieses Ausmaß der Verbesserung ist als klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [5, 22, 23]. Eine zuverlässige Einschätzung des Schweregrades einer Psoriasis vulgaris ist mit dem PASI besonders für mittelschwere bis schwere Erkrankungen möglich [5].

„Body Surface Area“ (BSA)

Die „Body Surface Area“ (BSA) ist eine einfache Angabe zum Prozentsatz der erkrankten Körperoberfläche. Für eine einfache Berechnung wird die Handinnenfläche der Patienten als Maß verwendet, da diese in etwa ein Prozent der Körperfläche umfasst [5]. Die Erhebung des BSA ist maßgeblicher Bestandteil der Schweregradbestimmung bei Patienten mit Psoriasis vulgaris, die im Rahmen eines europäischen Konsensus Programms festgelegt wurde [22]; dieser Konsens wurde auch in der deutschen Leitlinie umgesetzt [5].

Dermatology Quality of Life Index (DLQI)

Der „Dermatology Quality of Life Index“ (DLQI) ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Hauterkrankungen. Er umfasst 10 Fragen, die den Einfluss der Hauterkrankung auf die Lebensqualität abbilden sollen. Die Werte liegen zwischen 0 und 30; niedrige Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität [5, 24].

Physician's Global Assessment (PGA)

Die globale Einschätzung des Arztes („*Physician's global assessment*“ (PGA)) zur Schwere der Erkrankung wird in klinischen Studien oft zusätzlich für eine standardisierte Beurteilung zum Ansprechen der Therapie herangezogen [5]. Es handelt sich um eine Punkte-Skala zur Ermittlung des Schweregrades auf Basis der Induration, Schuppung und Rötung der Läsion (bei der in Modul 4 beschriebenen Operationalisierung handelt es sich um eine 6-Punkte-Skala, es gibt aber noch andere Versionen des PGA).

Eine allgemein gültige Definition des Schweregrades der Psoriasis vulgaris existiert bis dato nicht. **In der Praxis** werden zur Einschätzung der Schwere der Symptomatik verschiedene Parameter individuell berücksichtigt; die 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 fließen in die Bewertung mit ein [5]. Zusätzlich wird mit Hilfe des PASI, BSA und des DLQI eine Einteilung der Schwere der Psoriasis vulgaris anhand von definierten Grenzwerten vorgenommen [5]. Die Autoren der Leitlinie beziehen sich dabei auf die Schweregradeinteilung, die im Rahmen eines europäischen Konsensus Programms festgelegt wurde [22]. Hier wird von einer leichten Psoriasis vulgaris gesprochen, wenn ein BSA von ≤ 10 , ein PASI ≤ 10 und ein DLQI ≤ 10 vorliegt. Eine mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris liegt bei einem BSA > 10 , PASI > 10 und DLQI > 10 vor. Eine weitere Abgrenzung der mittelschweren und schweren Psoriasis vulgaris wird hier nicht vorgenommen. 2016 wurde ein aktueller Behandlungspfad publiziert, der den weiteren Schweregrad der sehr schweren Psoriasis vulgaris (BSA ≥ 20 , PASI ≥ 20 und DLQI ≥ 20) berücksichtigt [25]. Diese Kategorie fand auch bereits in einer nationalen Querschnittstudie zur Ermittlung der Krankheitsschwere, Lebensqualität und Versorgung von Psoriasis-Patienten in Deutschland aus 2008 Anwendung [26]. Auch wenn diese Quellen auf die fehlende allgemein gültige Definition der Schweregrade hinweisen, ist davon auszugehen, dass in der klinischen Praxis vorwiegend die Einteilung entsprechend der S3-Leitlinie nach „leicht“ und „mittelschwer bis schwer“ herangezogen wird.

Im Rahmen der Zulassung ist die „*Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis*“ maßgeblich [27]. Hier wird eine Einteilung der Schweregrade auf Basis des BSA, PASI, PGA sowie nach therapeutischem Ansprechen vorgenommen⁷. Die binäre Aufteilung der Kliniker (siehe oben) wird hier differenzierter betrachtet; vier Kategorien sollen zur Definition und Charakterisierung der Studienpopulation herangezogen werden. Die Schweregrade sind in folgender Tabelle 3-1 dargestellt.

⁷ Die *Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis* stammt aus dem Jahr 2004. Es ist nicht auszuschließen, dass aus historischen Gründen der DLQI bisher nicht berücksichtigt wird.

Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der Psoriasis vulgaris im Rahmen der Zulassung [27]

Schwere der Erkrankung	Therapeutisches Ansprechen	PASI	BSA (%)	PGA
Leicht bis mittelschwer	Gute Kontrolle der Symptomatik mit topischer Therapie	< 10	< 10	leicht bis mittelschwer
Mittelschwer	Ausreichende Kontrolle der Symptomatik mit topischer Therapie	10 oder mehr	> 10	mittelschwer
Mittelschwer bis schwer	Keine Kontrolle der Symptomatik mit topischer Therapie	10 bis 20	> 10	mittelschwer bis schwer
Schwer	Systemische Therapie ist zwingend erforderlich, um Symptomatik zu kontrollieren	> 20	> 20	schwer
BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Quality of Life Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment				

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen [4]. Die Größe der Zielpopulation wurde in Anlehnung an die vorliegenden G-BA-Beschlüsse zu Secukinumab und Ixekizumab in Abschnitt 3.2.4 dargestellt [23, 28-30].

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.

Die Psoriasis vulgaris ist eine chronische Erkrankung, die derzeit nicht heilbar ist. Die Psoriasis vulgaris wurde von der Weltgesundheitsorganisation als schwerwiegende Erkrankung eingestuft, deren Therapie in den länderspezifischen Gesundheitsinstitutionen verbessert werden sollte [3].

Besonders die mittelschwere bis schwere Verlaufsform der Psoriasis sowie die häufig zusätzlich bestehende Komorbidität erfordern eine intensive Betreuung der betroffenen Patienten und ein patientenindividuell optimiertes Therapiekonzept. Die S3-Leitlinie gibt ausführliche Empfehlungen zu den Behandlungsoptionen bei den verschiedenen Schweregraden der Erkrankung [5].

Das primäre Ziel jeder Therapieoption ist die möglichst vollständige und dauerhafte Freiheit von Hautsymptomen [22]. Zusätzlich soll eine Absenkung der gesamten systemischen Entzündungsaktivität der Psoriasis erreicht werden. Eine mindestens 75%ige Reduktion des PASI im Vergleich zum Ausgangswert ist als relevantes Therapieziel anerkannt [5, 22, 23].

Diese deutliche Symptombesserung sollte in der Regel auch mit einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität (gemessen als Verbesserung des DLQI) einhergehen.

Trotz der zunehmenden Anzahl zur Verfügung stehender systemischer Therapieoptionen bestand für lange Zeit ein nicht akzeptables Maß der Unterversorgung der Patienten mit Psoriasis. Aus diesem Grund wurden unterschiedliche Programme durch Dermatologen und die nationalen Fachgesellschaften etabliert, um eine Verbesserung der Versorgung von Psoriasis-Patienten zu ermöglichen. Eine aktuelle Veröffentlichung von Augustin et al. aus 2016 gibt nun einen Überblick über die Versorgung der Patienten mit Psoriasis in Deutschland [1]. Hier werden u.a. die Ergebnisse der PsoHealth-Studien gegenübergestellt (vgl. Tabelle 3-2), in denen Zufallsstichproben der Patienten bei Dermatologen untersucht wurden. Es wird deutlich, dass im Zeitraum von 2005 bis 2014 eine Verbesserung des PASI und des DLQI erreicht werden konnte; dies geht mit einer erhöhten Rate an behandelten Patienten einher.

Tabelle 3-2: Entwicklung der Versorgung von Patienten mit Psoriasis in Deutschland [1]

	PsoHealth 1 (2005)	PsoHealth 2 (2007)	PsoHealth 3 (2013/14)
n	1511	2009	1258
MW PASI (%)	11,4	10,1	8,1
MW DLQI (%)	8,6	7,5	5,9
vorherige systemische Therapie (%)	32,9	47,3	59,5

Die bereits nachgewiesene Verbesserung in der Versorgung der Patienten mit Psoriasis sollte auch in den kommenden Jahren aufrechterhalten bzw. weiter verbessert werden, um eine effektive Behandlung der Patienten zu gewährleisten. Hierzu sind Behandlungsalternativen für ein patientenindividuell optimiertes Therapiekonzept erforderlich.

Dimethylfumarat (Skilarence®) kommt als weitere Therapiealternative für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris in Frage. Skilarence® weist mit Dimethylfumarat die gleiche Wirkkomponente wie das bereits 1994 zugelassene Fumarsäureester-haltige Präparat Fumaderm® auf; es wird somit auf ein bestehendes, langjährig erfolgreiches Wirkprinzip zurückgegriffen. Skilarence® ist eine Weiterentwicklung der Fumarsäureester-Therapie. Erstmals steht ein Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zur Verfügung, das die entscheidende Fumarsäureesterkomponente (Dimethylfumarat) als alleinigen Wirkstoff enthält. Weiterhin wurden im Rahmen des Studienprogramms von Dimethylfumarat (Skilarence®) aktuelle, vergleichende Daten zu Fumarsäureester-Gemischen (Fumaderm®) erhoben (vgl. Modul 4). Dies erfolgte auf Basis methodisch hochwertiger RCT (Evidenzstufe Ib), die bis dato nicht verfügbar waren.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und

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

Die Angaben zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sind die Basis für die Herleitung der Zielpopulation. Die Zielpopulation von Dimethylfumarat (Skilarence®) gemäß Fachinformation sind Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris⁸, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen [4].

Für die Zielpopulation (Teilpopulationen A und B) müssen demnach folgende Kriterien erfüllt sein:

- I. Der Patient hat eine Psoriasis vulgaris.
- II. Der Patient ist über 18 Jahre.
- III. Der Patient hat eine Psoriasis vulgaris mit mittelschwerer oder schwerer Ausprägung.
- IV. Der Patient benötigt eine systemische Arzneimitteltherapie.

Auf Basis des vorliegenden Anwendungsgebietes hat der G-BA zwei Teilpopulationen A und B definiert (siehe Abschnitt 3.1). Zur Abgrenzung von Teilpopulation B muss zusätzlich folgendes Kriterium erfüllt sein:

- V. Der Patient spricht auf systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat, PUVA (Psoralen, Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend an, oder weist eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien auf.

Eine Abschätzung der Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation unter Berücksichtigung der aufgeführten Kriterien wurde bereits im ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Secukinumab vorgenommen (Verfahrensnummer D167). Im Beschluss des G-BA wurden folgende Populationen für Teilpopulation A und B festgelegt [28]:

- Teilpopulation A: ca. 19.800 – 137.300 Patienten
- Teilpopulation B: ca. 32.400 – 97.100 Patienten

⁸ Die Psoriasis vulgaris ist eine chronische Erkrankung, welche nur eine geringe Auswirkung auf die Mortalität der Betroffenen hat. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Dossier zur Beschreibung der Zielpopulation die Angaben zur Inzidenz der Erkrankung vernachlässigt, da die Inzidenz keinen wesentlich Einfluss auf die Zahl der Patienten im Anwendungsgebiet hat.

Für Teilpopulation A wurden die Angaben aus dem Nutzendossier zu Secukinumab (Verfahrensnummer D167) [31] zugrunde gelegt, für Teilpopulation B wurden die Angaben des Herstellers Novartis durch den G-BA nicht berücksichtigt, da bereits im Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Apremilast (Verfahrensnummer D151) die Zielpopulation für Teilpopulation B durch den G-BA festgelegt wurde [32]. In den neueren Beschlüssen zu den Nutzenbewertungsverfahren von Ixekizumab (Verfahrensnummer D275) und Secukinumab (Verfahrensnummer D276) wurden die oben zitierten Patientenzahlen unverändert übernommen [29, 30].

Die in den Verfahren hergeleitete Zielpopulation für die Teilpopulationen A und B ist für Almirall Hermal nachvollziehbar, so dass am G-BA-Beschluss zu Secukinumab festgehalten wird.

Beim Vergleich der Anwendungsgebiete von Dimethylfumarat und Secukinumab ergibt sich ein geringfügiger Unterschied: Dimethylfumarat ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die *eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen* [4]. Secukinumab hingegen ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die *für eine systemische Therapie in Frage kommen* [33]. Das Anwendungsgebiet von Secukinumab umfasst somit im Gegensatz zu Dimethylfumarat formal auch Patienten, die lediglich mit einer Phototherapie behandelt werden können, da die Formulierung „für eine systemische Therapie in Frage kommen“ den Einsatz einer nicht-systemischen, nicht-arzneimittelbasierten Therapie, wie der Phototherapie, nicht ausschließt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Großteil der Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, diese tatsächlich früher oder später auch benötigt. Die Phototherapie ist als Induktionstherapie und nicht als Langzeittherapie anzusehen, weswegen sie in der Regel nicht die einzige Therapie sein dürfte, mit der ein Patient mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris während seines lebenslangen chronischen Krankheitsverlaufes behandelt wird. Der Anteil der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die ausschließlich mit einer Phototherapie behandelt werden, ist deshalb für die Herleitung der Zielpopulation von geringer Relevanz. Aus Sicht von Almirall ist deshalb – und auch in Anbetracht der äußerst breiten Spannen der bereits festgelegten Patientenzahlen – keine weitere Anpassung der Patientenzahlen erforderlich.

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.

Zur Entwicklung der Prävalenz innerhalb der nächsten fünf Jahre sind keine Angaben aus der Literatur verfügbar. Eine aktuelle Veröffentlichung von Augustin et al. aus 2016 gibt einen Überblick über die Versorgung der Patienten mit Psoriasis in Deutschland. Berücksichtigt werden die Jahre 2005 bis 2015 [1]. Hier wird u.a. eine mittlere Jahresprävalenz von 2,5 % auf Basis unterschiedlicher Datenquellen – u.a. Sekundärdaten – berichtet und auf eine annähernd gleichbleibende Prävalenz geschlossen. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren nicht wesentlich geändert und die Daten deuten darauf hin, dass die Ursachen für die

Entwicklung der Psoriasis – auch wenn noch nicht vollständig aufgeklärt – ebenfalls unverändert sind. Es wird daher davon ausgegangen, dass sich auch in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen bezüglich der Prävalenz ergeben.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 3-3: 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)
Dimethylfumarat (Skilarence®)		
Teilpopulation A	nicht relevant	19.800 – 137.300
Teilpopulation B		32.400 – 97.100

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 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.

Die Herleitung der Zielpopulation basiert auf den Angaben des G-BA in den Beschlüssen zu den Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Secukinumab (Verfahrensnummer D167 und D276) und Ixekizumab (Verfahrensnummer D275) [28-30]. Den Angaben in den G-BA-Beschlüssen liegt bereits die GKV-Population zugrunde, eine entsprechende Beschränkung der Zielpopulation auf die GKV-Patienten entfällt daher.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: 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
Dimethylfumarat (Skilarence®)	- a	- a	- a
^a Die vorliegenden Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat sind aufgrund des Designs der Studie BRIDGE nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester zu belegen. Das Ziel der zulassungsrelevanten Studie BRIDGE war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat gegenüber dem Fumarsäureestergemisch Fumaderm.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es stehen keine geeigneten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat zur Verfügung, um einen Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V nachzuweisen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Die Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes der Psoriasis vulgaris sowie zum therapeutischen Bedarf wurden Quellen entnommen, die aus einer strukturierten Literaturrecherche stammen. Dabei wurde in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed, in der Leitliniendatenbank AWMF sowie auf Psoriasis-spezifischen Internet-Seiten (www.psobest.de, www.psonet.de) gesucht.

Die Herleitung der Zielpopulation basiert auf den Angaben des G-BA in den Beschlüssen zu den Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Secukinumab (Verfahrensnummer D167 und D276) und Ixekizumab (Verfahrensnummer D275).

Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maassen D, et al. (2016): The German National Program on Psoriasis Health Care 2005-2015: results and experiences. Archives of dermatological research; 308(6):389-400.
2. Burgos-Pol R, Martinez-Sesmero JM, Ventura-Cerda JM, Elias I, Caloto MT, Casado MA (2016): The Cost of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in 5 European Countries: A Systematic Review. (Coste de la psoriasis y artritis psoriasica en cinco paises de Europa: una revision sistematica.).Actas dermo-sifiliograficas; 107(7):577-90.
3. World Health Organisation (2016): Global report on PSORIASIS. [Zugriff: 19.07.2016]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf.
4. Almirall Hermal GmbH (2017): Skilarence® 30 mg/120 mg magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 04.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Nast A (2011): Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011 AWMF-Register Nr. 013/001 Klasse: S3. [Zugriff: 15.06.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf.
6. Boehncke WH, Schon MP (2015): Psoriasis. Lancet (London, England); 386(9997):983-94.
7. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM (2015): The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. Journal of autoimmunity; 64:66-73.
8. Schäkel K, Schön MP, Ghoreschi K (2016): Pathogenese der Psoriasis vulgaris. Der Hautarzt; 67(6):422-31.

9. Steinman L (2007): A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nature medicine*; 13(2):139-45.
10. Guenther LC, Ortonne JP (2002): Pathophysiology of psoriasis: science behind therapy. *Journal of cutaneous medicine and surgery*; 6(3 Suppl):2-7.
11. Szegedi A, Aleksza M, Gonda A, Irinyi B, Sipka S, Hunyadi J, et al. (2003): Elevated rate of Thelper1 (T(H)1) lymphocytes and serum IFN-gamma levels in psoriatic patients. *Immunology letters*; 86(3):277-80.
12. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO (2009): The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *The Journal of investigative dermatology*; 129(6):1339-50.
13. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S (2014): Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 71(1):141-50.
14. Mahil SK, Capon F, Barker JN (2016): Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*; 38(1):11-27.
15. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG (2014): Immunology of psoriasis. *Annual review of immunology*; 32:227-55.
16. Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. (2015): Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Experimental dermatology*; 24(7):529-35.
17. Keijsers RR, Joosten I, van Erp PE, Koenen HJ, van de Kerkhof PC (2014): Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? *Experimental dermatology*; 23(11):799-803.
18. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M (2009): Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*; 160(5):1040-7.
19. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M (2010): Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*; 90(2):147-51.
20. Boehncke WH, Gladman DD, Chandran V (2011): Cardiovascular comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis: Pathogenesis, consequences for patient management, and future research agenda: A report from the GRAPPA 2009 annual meeting. *Journal of Rheumatology*; 38(3):567-71.
21. Boehncke WH, Boehncke S, Schon MP (2010): Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *BMJ (Clinical research ed)*; 340:b5666.
22. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. (2011): Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research*; 303(1):1-10.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): 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. [Zugriff: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf].

24. Finlay AY, Khan GK (1994): Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*; 19(3):210-6.
25. Kiedrowski R, Dirschka T, Kurzen H, Ostendorf R (2016): Praxisnaher Behandlungspfad Psoriasis vulgaris - Aktualisierte Empfehlungen für die ambulante Versorgung von Psoriasis-Patienten. [Zugriff: 18.07.2016]. URL: https://www.onkoderm.de/wp-content/uploads/sites/109/2016/07/Behandlungspfad-Psoriasis_FINAL_onkoderm.pdf.
26. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwiippl I, Reich K (2008): Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology (Basel, Switzerland)*; 216(4):366-72.
27. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2004): Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. [Zugriff: 23.08.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. [Zugriff: 14.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): 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 – Ixekizumab. [Zugriff: 29.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): 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 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 29.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276.pdf.
31. Novartis Pharma GmbH (2015): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Secukinumab - Modul 3A. [Zugriff: 14.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-861/2015-05-29_Modul3A_Secukinumab.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Apremilast. [Zugriff: 14.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf.
33. Novartis Pharma (2015): Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

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.

Vorbetrachtungen

Chronischer Charakter der Erkrankung

Bei der Indikation Psoriasis vulgaris handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Daher wird sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel Skilarence® als auch bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien von einer Dauertherapie ausgegangen. Die Kosten werden dementsprechend für einen Jahreszeitraum ausgewiesen.

Differenzierte Betrachtung nach Jahr 1 und Jahr 2

Sind gemäß der Fach- und Gebrauchsinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien initiale Induktionsschemata vorgesehen, werden diese berücksichtigt und die Kosten entsprechend differenziert nach Jahr 1 (Initialdosis + Erhaltungsdosis) und nach Jahr 2 bzw. die Folgejahre (nur Erhaltungsdosis). Dies dient dem Ziel die Kosten der Therapien zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung möglichst transparent auszuweisen. Gleiches gilt für die zusätzlichen GKV-Leistungen: Hier wird zwischen den Leistungen, die vor der Therapie oder in Jahr 1 anfallen unterschieden und denen, die in Jahr 2 und den Folgejahren relevant sind.

Körpergewicht laut Mikrozensus 2013

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit des Körpergewichts wird stets das durchschnittliche Körpergewicht eines Unisex-Standardpatienten laut Mikrozensus 2013 in Höhe von 76,3 kg berücksichtigt [1]. Dies ist eine Annahme im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung und berücksichtigt nicht, dass die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe patientenindividuell unterschiedlich hoch ausfallen kann. Relevant ist dieses Vorgehen bei den Wirkstoffen Ciclosporin und Infliximab.

Phototherapie als patientenindividuelle Behandlung

Anwendungshäufigkeit und Kosten der oralen PUVA sind patientenindividuell sehr verschieden und lassen sich anhand öffentlicher Datenquellen nicht bzw. nur mit hoher Unsicherheit quantifizieren. Vor diesem Hintergrund ist es nicht möglich die Jahrestherapiekosten aus der Perspektive der GKV exakt zu berechnen. Entsprechende Gebührenordnungspositionen (GOP) und Arzneimittelkosten werden zwar –sofern verfügbar– dargestellt, die Kosten pro Patient und Jahr jedoch als patientenindividuell verschieden und nicht quantifizierbar ausgewiesen. Dies folgt dem Vorgehen des

Gemeinsamen Bundesausschusses im Rahmen der Nutzenbewertung zu Secukinumab – Verfahrensnummer D167 [2].

Kosten der Hilfstaxe als „sonstige GKV-Leistungen“

Der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband (DAV) treffen im Rahmen der sogenannten Hilfstaxe Vereinbarungen über die Preisfindung für Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln und Stoffen.

Die gemäß der Hilfstaxe abrechenbaren Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung stellen im ambulanten Bereich sonstige Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung dar. Diese Kosten fallen zusätzlich zu den im Dossier unter Abschnitt 3.3.5 ausgewiesenen Kosten pro Patient und Jahr an.

Sie werden im Folgenden als „sonstige GKV-Leistungen“ dargestellt, jedoch analog zum Vorgehen des G-BA nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit einbezogen. Dies liegt darin begründet, dass die Hilfstaxe dynamisch verhandelt wird und die Abrechnungsmodalitäten zum Teil nicht öffentlich einsehbar sind. Aus diesen Gründen werden diese sonstigen Leistungen im Rahmen der standardisierten Kostenerhebung nicht betrachtet (vgl. Nutzenbewertung Secukinumab – Verfahrensnummer D167) [2].

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-5: 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							
Dimethylfumarat (Skilarence®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie					
		Skilarence® 30 mg		365 (63 + 302)	1		
		Woche	Dosierung				
			Morgens			Mittags	Abends
		1	0			0	1
		2	1			0	1
		3	1			1	1
		Skilarence® 120 mg		365 (63 + 302)	1		
		Woche	Dosierung				
			Morgens			Mittags	Abends
4	0	0	1				
5	1	0	1				
6	1	1	1				
7	1	1	2				
8	2	1	2				
9+	2	2	2				
danach: 1 bis 3x täglich 1 bis 2 Tabletten à 120 mg und/oder 1 bis 3x täglich 1 Tablette à 30 mg (kontinuierlich; maximal 720 mg täglich)		365 (63 + 302)	1				
Jahr 2: Erhaltungstherapie							
1 bis 3x täglich 1 bis 2 Tabletten à 120 mg und/oder 1 bis 3x täglich 1 Tablette à 30 mg (kontinuierlich; maximal 720 mg täglich)		365	1				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)			
Fumarsäureester ⁹ (Fumaderm [®] initial und Fumaderm [®]) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie					
		Fumaderm [®] initial		365 (63 + 302)	1		
		Woche	Dosierung				
			Morgens			Mittags	Abends
		1	-			-	1
		2	1			-	1
3	1	1	1				
Fumaderm [®]		365 (63 + 302)	1				
Woche	Dosierung						
	Morgens			Mittags	Abends		
1	-			-	1		
2	1			-	1		
3	1			1	1		
4	1	1	2				
5	2	1	2				
6	2	2	2				
<u>danach:</u> 1x täglich 1 Tablette bis 3x täglich 2 Tabletten à 120 mg (kontinuierlich)		365 (63 + 302)	1				
Jahr 2: Erhaltungstherapie							
1x täglich 1 Tablette bis 3x täglich 2 Tabletten à 120 mg (kontinuierlich)							

⁹ Die mg-Angaben in der Tabelle (Behandlungsmodus) beziehen sich auf den Wirkstoff Dimethylfumarat, der als eine Komponente im Fumarsäureestergemisch enthalten ist. Eine Tablette Fumaderm[®] initial enthält 30 mg Dimethylfumarat, 67 mg Ethylhydrogenfumarat-Calciumsalz, 5 mg Ethylhydrogenfumarat-Magnesiumsalz sowie 3 mg Ethylhydrogenfumarat-Zinksalz. Eine Tablette Fumaderm[®] enthält 120 mg Dimethylfumarat, 87 mg Ethylhydrogenfumarat-Calciumsalz, 5 mg Ethylhydrogenfumarat-Magnesiumsalz sowie 3 mg Ethylhydrogenfumarat-Zinksalz.

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)
Ciclosporin ¹⁰ (z.B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Teilpopulation A	2,5 mg/kg/Tag bis 5 mg/kg/Tag in 2 getrennten Einzeldosen (kontinuierlich)	365	1
Methotrexat oral ¹¹ (z.B. METEX®, MTX Hexal®) <i>Tabletten</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Testdosis- und Erhaltungstherapie		
		1x in Woche 0 (Testdosis) <u>danach:</u> 7,5 mg bis 30 mg pro Woche (kontinuierlich)	53	1
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		7,5 mg bis 30 mg pro Woche (kontinuierlich)	52	1
Methotrexat subkutan ¹² (z.B. LANTAREL®) <i>Fertigspritzen</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Testdosis- und Erhaltungstherapie		
		1x in Woche 0 (Testdosis) <u>danach:</u> 7,5 mg bis 30 mg pro Woche (kontinuierlich)	53	1
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		7,5 mg bis 30 mg pro Woche (kontinuierlich)	52	1
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertipen</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Startdosen und Erhaltungstherapie		
		2x 150 mg in Woche 0, 1, 2, 3 und 4 <u>danach:</u> 2x 150 mg 1x monatlich	16	1
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		2x 150 mg 1x monatlich	12	1

¹⁰ Ciclosporin ist nur zur Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten zugelassen, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.

¹¹ Methotrexat ist in der oralen Anwendung gemäß Referenztext nur für schwerste Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

¹² Methotrexat ist in der subkutanen Anwendung nur für schwere Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

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)
Phototherapie (zur Induktionstherapie) ¹³ – Kosten entstehen nur in Jahr 1				
Orale PUVA Verfahren	Teilpopulation A	4x pro Woche Zyklusdauer: 4 bis 6 Wochen max. 2 Zyklen pro Jahr	32 bis 48	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation B				
Adalimumab (Humira®) Injektionslösung im vorgefüllten Pen	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		1x 80 mg in Woche 0 1x 40 mg jede 2. Woche beginnend eine Woche nach Initialdosis (kontinuierlich)	27	1
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		1x 40 mg jede 2. Woche (kontinuierlich)	26	1
Etanercept ¹⁴ (Enbrel®, Benepali®, Erelzi®) Injektionslösung in einem Fertigpen	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		1x bis 2x 50 mg pro Woche in Woche 0 bis 12; danach 1x 50 mg pro Woche	52 bis 64	1
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		1x 50 mg pro Woche	52	1
Infliximab (Remicade® und Inflectra®) Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		1x 5 mg/kg in Woche 0 1x 5 mg/kg in Woche 2 1x 5 mg/kg in Woche 6 <u>danach:</u> 1x 5 mg/kg alle 8 Wochen (kontinuierlich)	8,75	1
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		1x 5 mg/kg alle 8 Wochen (kontinuierlich)	6,5	1

¹³ Die Entstehung kutaner Malignome und die vorzeitige Hautalterung korrelieren mit der kumulativen Strahlungsdosis. Gemäß der S3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris wird daher der Einsatz von PUVA als Induktions- und nicht als Dauertherapie empfohlen [3].

¹⁴ Die Position von Almirall bezüglich der Berücksichtigung von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie wird in Abschnitt 3.1.2 erläutert.

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)
Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie ¹⁵		
		1x 45 mg in Woche 0 1x 45 mg in Woche 4 <u>danach:</u> 1x 45 mg alle 12 Wochen (kontinuierlich)	6	1
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		1x 45 mg alle 12 Wochen (kontinuierlich)	4,33	1
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Startdosen und Erhaltungstherapie		
		1x in Woche 0, 1, 2, 3 und 4 <u>danach:</u> 1x monatlich	16	1
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		1x monatlich	12	1
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.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der aufgeführten Therapiealternativen wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen [4-13]. Zur Darstellung des Behandlungsmodus bei der oralen Phototherapie wurden die Fachinformation von Meladinine® 10mg Tabletten¹⁶, der G-BA-Beschluss zur Balneophototherapie sowie die S3-Leitlinie als relevante Quellen verwendet [3, 14-16].

Ausschließlich bei den Therapiealternativen, bei denen sich Unterschiede im Verbrauch oder den Kosten nach Jahr1 und Jahr2 ergeben, wurde eine differenzierte Darstellung vorgenommen. Die Behandlungsdauer je Behandlung beläuft sich sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf 1 Tag.

¹⁵ Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg erhalten 1x 90 mg. Aufgrund des Flatpricings (45 und 90 mg-Packungen sind preisgleich) führen beide Dosierungsangaben zu gleichen Kosten pro Jahr.

¹⁶ Alle verfügbaren Packungen von Meladinine® wurden zum 15.09.2017 außer Vertrieb gesetzt. Somit ist in Deutschland kein Fertigarzneimittel mehr für die PUVA verfügbar.

Zu bewertendes Arzneimittel: Dimethylfumarat (Skilarence®)

Dimethylfumarat (Skilarence®) ist indiziert für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

Laut Fachinformation ist in den ersten 3 Wochen der Behandlung eine initiale Titrationsphase mit anfänglich 30 mg Dimethylfumarat bis 90 mg in der letzten Woche (Woche 3) vorgesehen [12].

Nach Aufbrauchen der Packung in der 3. Behandlungswoche wird die Behandlung mit 120 mg Dimethylfumarat fortgesetzt und kann bis Woche 9 auf 720 mg hochdosiert werden. Anschließend (nach maximal 63 Tagen) erfolgt die Behandlung je nach individuell verträglicher Dosis mit 1 bis 3x täglich 1 bis 2 Tabletten à 120 mg und/oder 1 bis 3x täglich 1 Tablette à 30 mg [12].

Jahr 1 der Therapie setzt sich aus 21 Tagen initialer Therapie mit Tabletten à 30 mg Dimethylfumarat und einer 344 Tage andauernden Therapie mit Tabletten à 120 mg oder 30 mg Dimethylfumarat zusammen. Ab dem 2. Jahr ergeben sich 365 Behandlungstage mit je 120 mg oder 30 mg Dimethylfumarat. Es ist folglich sowohl in Jahr 1 als auch in Jahr 2 bzw. den Folgejahren von einer kontinuierlichen Behandlung mit Skilarence® und damit von 365 Behandlungen pro Patient und Jahr auszugehen [12].

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation A***Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®)***

Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®) sind zugelassen zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorherige Verträglichkeitsanpassung mit Fumaderm® initial ist erforderlich [4].

Der Behandlungsmodus von Dimethylfumarat (Skilarence®) unterscheidet sich in Jahr 1 nicht von der Art der Anwendung des Fumarsäureestergemischs Fumaderm® initial bzw. Fumaderm®, das Dimethylfumarat als eine Komponente enthält.

Die Fachinformation von Fumaderm® initial/Fumaderm® sieht ebenfalls eine 3-wöchige initiale Titrationsphase mit Fumaderm® initial (anfänglich 30 mg Dimethylfumarat bis zu 90 mg Dimethylfumarat in Woche 3) zur verträglichkeitsverbessernden Einleitung der Therapie vor. Während der 3. Behandlungswoche mit 3x1 magensaftresistenten Tabletten (90 mg) Fumaderm® initial wird die Behandlung nach Aufbrauchen der Packung beendet und unmittelbar daran anknüpfend mit 120 mg Dimethylfumarat (Fumaderm®) fortgesetzt. Bis Woche 9 kann bis auf 720 mg hochdosiert werden. Daran anknüpfend (nach 63 Tagen) erfolgt die Dosierung patientenindividuell mit der jeweils am besten verträglichen Dosis. Patienten erhalten in dieser Phase 1x 1 Tablette bis 3x 2 Tabletten à 120 mg täglich [4].

Jahr 1 (Initial- und Erhaltungstherapie) setzt sich folglich aus einer Behandlung mit 21 Tagen Fumaderm® initial¹⁷ (Tabletten à 30 mg Dimethylfumarat) und einer anschließenden 344-tägigen Behandlung mit Fumaderm® (Tabletten à 120 mg Dimethylfumarat) zusammen [4].

Anders als bei Skilarence® ist die 30 mg-Formulierung (Fumaderm® initial) nur für die verträglichkeitsverbessernde Einleitung der Therapie zugelassen. Nach der Initialtherapie bzw. in Jahr 2 darf lediglich die 120 mg-Formulierung (Fumaderm®) eingesetzt werden.

Folglich erhalten Patienten ab Jahr 2 365 Tage jeweils 1x 1 Tablette bis 3x 2 Tabletten à 120 mg Dimethylfumarat (Fumaderm®) [4].

Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral)

Sandimmun® Optoral Weichkapseln sind für die Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, zugelassen. Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis haben. Die Einstellung der Behandlung erfolgt individuell. Zur Einleitung der Therapie wird eine Initialdosis empfohlen. Im Rahmen der Erhaltungstherapie erfolgt eine Einstellung des Patienten auf die niedrigste wirksame Dosis [5].

Ciclosporin wird zunächst kontinuierlich verabreicht. Sobald jedoch ein zufriedenstellendes Ansprechen erreicht werden konnte, kann die Behandlung mit Sandimmun® Optoral Weichkapseln abgesetzt werden. Spätere Rezidive sollten erneut mit der zuvor wirksamen Dosis behandelt werden.

Es wird von 365 Behandlungen pro Patient sowohl im 1. als auch im 2. Behandlungsjahr ausgegangen. Gemäß S3-Leitlinie ist die Therapie mit Ciclosporin jedoch auf 2 Jahre begrenzt [3].

Methotrexat

Methotrexat ist im Rahmen der systemischen Therapie für schwere (subkutan) bzw. schwerste (oral) Formen der (therapieresistenten behindernden) Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, zugelassen.

Methotrexat kann in dieser Indikation sowohl als Tabletten als auch als Fertigspritze verabreicht werden. Gemäß Leitlinie ist der Injektionstherapie „wegen der individuell variablen Bioverfügbarkeit bei oraler Medikation von MTX der Vorzug zu geben“ [3]. Nachfolgend werden sowohl die Kosten, die der gesetzlichen Krankenversicherung bei der oralen Gabe entstehen, als auch die Kosten der Injektionstherapie zu Lasten der GKV dargestellt.

¹⁷ Während der dritten Behandlungswoche wird die Behandlung mit Fumaderm® initial nach Aufbrauchen der Packung am 21. Tag abends mit einer 120 mg-Tablette Fumaderm® fortgesetzt.

Orale Methotrexat-Therapie (z.B. METEX[®], MTX Hexal[®])

Im Rahmen der oralen Therapie mit Methotrexat erfolgt kontinuierlich eine 1x wöchentliche Behandlung. Die Dosierung wird nach einer initialen Testdosis schrittweise bis zu einer maximalen Dosierung gesteigert. Pro Patient und Jahr ergeben sich 53 Behandlungen in Jahr 1 (Testdosis und Erhaltungstherapie) und 52 Behandlungen in Jahr 2 (Erhaltungstherapie) [6, 7].

Subkutane Methotrexat-Therapie (z.B. Lantarel[®])

Methotrexat in Form von Fertigspritzen kann subkutan, intramuskulär oder intravenös injiziert werden. Im dermatologischen Bereich kommt am häufigsten die subkutane Applikation zur Anwendung. Der Behandlungsmodus ist identisch zur oralen Anwendung: Der Patient erhält die Injektion 1x pro Woche kontinuierlich nach einer initialen Testdosis. Es resultieren 53 Behandlungen in Jahr 1 und 52 Behandlungen in Jahr 2 [8].

Secukinumab¹⁸

Secukinumab (Cosentyx[®]) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [13].

Secukinumab wird in Jahr 1 als subkutane Injektion mit Startdosen à 300 mg in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4 verabreicht. Anschließend erhalten Patienten monatliche Erhaltungsdosen à 300 mg. Jede 300-mg-Dosis wird in Form von 2 subkutanen Injektionen zu je 150 mg gegeben. Es resultieren 16 Behandlungen in Jahr 1 und 12 Behandlungen pro Patient und Jahr in Jahr 2 [13].

Phototherapie**Orale PUVA (Meladinine[®] 10 mg Tabletten¹⁹)**

Meladinine[®] ist in oraler Form und als Lösung erhältlich und für schwere Formen der Psoriasis vulgaris indiziert. Zu Beginn sollte die Behandlung 4x pro Woche durchgeführt werden, jedoch an 2x 2 Tagen hintereinander mit einer Behandlungspause von 1 Tag [15]. Die Anwendungsdauer beträgt laut S3-Leitlinie in der Regel 4 bis 6 Wochen [3].

Die Fachinformation von Meladinine[®] 10 mg Tabletten macht keine Angaben zur Anzahl der Behandlungszyklen pro Jahr [15]. Hilfsweise wird hier daher der G-BA-Beschluss zur Balneophototherapie herangezogen, der einen Behandlungszyklus von 4 bis 6 Wochen und eine mindestens 6-monatige Pause zwischen den Zyklen vorgibt. Es resultieren 32 (= 2x2x4x2) bis 48 Behandlungen (= 2x2x6x2) pro Patient und Jahr [16, 17].

¹⁸ Secukinumab kommt sowohl für Teilpopulation A als auch für Teilpopulation B infrage. Behandlungsmodus, Verbrauch und Kosten sind in beiden Populationen identisch, lediglich die Anzahl der Patienten in der Population unterscheidet sich.

¹⁹ Alle verfügbaren Packungen von Meladinine[®] wurden zum 15.09.2017 außer Vertrieb gesetzt. Somit ist in Deutschland kein Fertigarzneimittel mehr für die PUVA verfügbar.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation B***Adalimumab (Humira®)***

Der Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitor Adalimumab ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind [9].

Der Behandlungsmodus ist gemäß Fachinformation nach einer Induktionsdosis für jede 2. Woche mit einer Dosierung in Höhe von 80 mg angegeben (beginnend 1 Woche nach der Induktionsdosis). Es resultieren 27 Behandlungen in Jahr 1 (Initial- und Erhaltungstherapie) und 26 Behandlungen in Jahr 2 (Erhaltungstherapie) [9].

Bei Patienten, die 16 Wochen lang nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte die Weiterbehandlung sorgfältig geprüft werden. Bei unzureichendem Ansprechen kann nach 16 Wochen eine Erhöhung der Dosierungshäufigkeit 1x pro Woche in Erwägung gezogen werden. Da diese Patienten nicht quantifizierbar sind, wird dies im Rahmen der Kostenberechnung nicht berücksichtigt [9].

Etanercept (Enbrel®, Benepali® und Erelzi®)

Etanercept, wie Adalimumab ebenfalls ein TNF-alpha-Inhibitor, ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UV-A (PUVA) nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, zugelassen [18, 19].

Seit Februar 2016 steht das Biosimilar Benepali® zur Verfügung. Im Juli 2017 erfolgte die Markteinführung des 2. Biosimilars Erelzi®. Beide Produkte sind derzeit zueinander preisgleich. Aufgrund der fehlenden Austauschbarkeit nach § 129 Abs. 2 SGB V werden zusätzlich auch die Kosten des Originals Enbrel® ausgewiesen [20].

Die empfohlene Dosis beträgt 2x wöchentlich 25 mg oder 1x wöchentlich 50 mg, Benepali® ist allerdings nur in der 50 mg-Formulierung verfügbar [18, 19]. Alternativ kann die Dosis von 50 mg für bis zu 12 Wochen 2x wöchentlich verabreicht werden, falls erforderlich gefolgt von einer Dosis 2x wöchentlich 25 mg oder 1x wöchentlich 50 mg [18, 19].

Infliximab (Remicade® und Inflectra® als wirtschaftlichstes Biosimilar)

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen plus UV-A (PUVA) nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird [10].

Seit dem Ablauf des Patentschutzes des Referenzarzneimittels Remicade® im Februar 2015 stehen für den Wirkstoff Infliximab mit Inflectra®, Remsima® und Flixabi® drei Biosimilars zur Verfügung. Inflectra® stellt das aus Sicht der GKV wirtschaftlichste Biosimilar dar und

wird daher dargestellt. Zusätzlich werden auch die Kosten des Originals Remicade® ausgewiesen. Dies liegt darin begründet, dass gemäß der Anlage 1 des Rahmenvertrags nach § 129 Abs. 2 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband (DAV) lediglich die Biosimilars Inflectra® und Remsima® untereinander austauschbar sind, nicht jedoch die Biosimilars gegenüber dem Original Remicade®. Aufgrund der weiterhin nicht unerheblichen Verordnungsanteile bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis werden daher auch die Kosten pro Jahr und Patient für Remicade® dargestellt [20].

Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit zum Körpergewicht und wird als intravenöse Infusion verabreicht. Nach einer initialen Infusion in Höhe von 5mg pro Kilogramm Körpergewicht folgen weitere Behandlungen 2 und 6 Wochen später. Anschließend ist der Behandlungsmodus mit 1x alle 8 Wochen angegeben. In Jahr 1 erhalten Patienten 8,75 Behandlungen, während in den Folgejahren von 6,5 Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen werden muss [10].

Ustekinumab (Stelara®)

Wie Adalimumab und Infliximab ist Ustekinumab für die 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 [11].

Gemäß Fachinformation erhalten Patienten eine initiale Dosierung à 45mg (bei einem Gewicht > 100kg à 90mg), die subkutan verabreicht wird, eine weitere Dosis 4 Wochen später und dann alle 12 Wochen. Pro Patient fallen im ersten Jahr 6 und in den Folgejahren 4,33 Behandlungen an [11].

Bei Patienten, die innerhalb von 28 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Auch dieser Sachverhalt wird im Rahmen der Kostenberechnung nicht dargestellt, da sich die Anzahl der betroffenen Patienten nicht quantifizieren lässt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-5). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: 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																																	
Dimethylfumarat (Skilarence®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie																															
		Skilarence® 30 mg																															
		<table><tr><td>Woche</td><td colspan="3">Dosierung</td></tr><tr><td></td><td>Morgens</td><td>Mittags</td><td>Abends</td></tr><tr><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr></table>		Woche	Dosierung				Morgens	Mittags	Abends	1	0	0	1	2	1	0	1	3	1	1	1										
		Woche	Dosierung																														
			Morgens	Mittags	Abends																												
		1	0	0	1																												
		2	1	0	1																												
		3	1	1	1																												
		Skilarence® 120 mg																															
		<table><tr><td>Woche</td><td colspan="3">Dosierung</td></tr><tr><td></td><td>Morgens</td><td>Mittags</td><td>Abends</td></tr><tr><td>4</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>5</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>6</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>7</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>8</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>9+</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr></table>		Woche	Dosierung				Morgens	Mittags	Abends	4	0	0	1	5	1	0	1	6	1	1	1	7	1	1	2	8	2	1	2	9+	2
Woche	Dosierung																																
	Morgens	Mittags	Abends																														
4	0	0	1																														
5	1	0	1																														
6	1	1	1																														
7	1	1	2																														
8	2	1	2																														
9+	2	2	2																														
danach:																																	
1 bis 3x täglich 1 bis 2 Tabletten à 120 mg und/oder 1 bis 3x täglich 1 Tablette à 30 mg (kontinuierlich; maximal 720 mg täglich)																																	
Jahr 2: Erhaltungstherapie																																	
1 bis 3x täglich 1 bis 2 Tabletten à 120 mg und/oder 1 bis 3x täglich 1 Tablette à 30 mg (kontinuierlich; maximal 720mg täglich)																																	
365																																	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)																														
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation A																																	
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®) Magensaftresistente Tabletten	Teilpopulation A	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie																															
		Fumaderm® initial																															
		365 (63 + 302)																															
		<table><tr><td>Woche</td><td colspan="3">Dosierung</td></tr><tr><td></td><td>Morgens</td><td>Mittags</td><td>Abends</td></tr><tr><td>1</td><td>-</td><td>-</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>-</td><td>1</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr></table>		Woche	Dosierung				Morgens	Mittags	Abends	1	-	-	1	2	1	-	1	3	1	1	1										
		Woche	Dosierung																														
			Morgens	Mittags	Abends																												
		1	-	-	1																												
		2	1	-	1																												
		3	1	1	1																												
		Fumaderm®																															
<table><tr><td>Woche</td><td colspan="3">Dosierung</td></tr><tr><td></td><td>Morgens</td><td>Mittags</td><td>Abends</td></tr><tr><td>1</td><td>-</td><td>-</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>-</td><td>1</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>4</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>5</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>6</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr></table>		Woche	Dosierung				Morgens	Mittags	Abends	1	-	-	1	2	1	-	1	3	1	1	1	4	1	1	2	5	2	1	2	6	2	2	2
Woche	Dosierung																																
	Morgens	Mittags	Abends																														
1	-	-	1																														
2	1	-	1																														
3	1	1	1																														
4	1	1	2																														
5	2	1	2																														
6	2	2	2																														
danach:																																	
1x täglich 1 Tablette bis 3x täglich 2 Tabletten à 120 mg (kontinuierlich)																																	
Jahr 2: Erhaltungstherapie																																	
1x täglich 1 Tablette bis 3x täglich 2 Tabletten à 120 mg (kontinuierlich)																																	
365																																	
Ciclosporin ²⁰ (z.B. Sandimmun® Optoral) Weichkapseln	Teilpopulation A	2,5 mg/kg/Tag bis 5 mg/kg/Tag in 2 getrennten Einzeldosen (kontinuierlich)	365																														

²⁰ Ciclosporin ist nur zur Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten zugelassen, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Methotrexat oral ²¹ (z.B. METEX [®] , MTX Hexal [®]) <i>Tabletten</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Testdosis- und Erhaltungstherapie	
		1x in Woche 0 (Testdosis) <u>danach:</u> 7,5 mg bis 30 mg pro Woche (kontinuierlich)	53
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		7,5 mg bis 30 mg pro Woche (kontinuierlich)	52
Methotrexat subkutan ²² (z.B. LANTAREL [®]) <i>Fertigspritzen</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Testdosis- und Erhaltungstherapie	
		1x in Woche 0 (Testdosis) <u>danach:</u> 7,5 mg bis 30 mg pro Woche (kontinuierlich)	53
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		7,5 mg bis 30 mg pro Woche (kontinuierlich)	52
Secukinumab (Cosentyx [®]) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Startdosen und Erhaltungstherapie	
		2x150 mg in Woche 0, 1, 2, 3 und 4 <u>danach:</u> 2x 150 mg 1x monatlich	16
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		2x 150 mg 1x monatlich	12
Phototherapie (zur Induktionstherapie) ²³ – Kosten entstehen nur in Jahr 1			
Orale PUVA <i>Verfahren</i>	Teilpopulation A	4x pro Woche Zyklusdauer: 4 bis 6 Wochen max. 2 Zyklen pro Jahr	32 bis 48

²¹ Methotrexat ist in der oralen Anwendung gemäß Referenztext nur für schwerste Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

²² Methotrexat ist in der subkutanen Anwendung nur für schwere Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

²³ Die Entstehung kutaner Malignome und die vorzeitige Hautalterung korreliert mit der kumulativen Strahlungsdosis. Gemäß der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris wird daher der Einsatz von PUVA und UV-B als Induktions- und nicht als Dauertherapie empfohlen [3].

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation B			
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung im vorgefüllten Pen</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
		1x 80 mg in Woche 0 1x 40 mg jede 2. Woche (kontinuierlich)	27
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		1x 40 mg jede 2. Woche (kontinuierlich)	26
Etanercept (Enbrel®, Benepali®, Erelzi®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
		1x bis 2x 50 mg pro Woche in Woche 0 bis 12; danach 1x 50 mg pro Woche	52 bis 64
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		1x 50 mg pro Woche	52
Infliximab (Remicade® und Inflectra®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
		1x 5 mg/kg in Woche 0 1x 5 mg/kg in Woche 2 1x 5 mg/kg in Woche 6 <u>danach:</u> 1x 5 mg/kg alle 8 Wochen (kontinuierlich)	8,75
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		1x 5 mg/kg alle 8 Wochen (kontinuierlich)	6,5
Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
		1x 45 mg in Woche 0 1x 45 mg in Woche 4 <u>danach:</u> 1x 45 mg alle 12 Wochen (kontinuierlich)	6
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		1x 45 mg alle 12 Wochen (kontinuierlich)	4,33

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Startdosen und Erhaltungstherapie	
		2x150 mg in Woche 0, 1, 2, 3 und 4 <u>danach:</u> 2x 150 mg 1x monatlich	16
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		2x 150 mg 1x monatlich	12
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.			

Die jeweiligen Behandlungstage pro Patient und Jahr ergeben sich aus der Multiplikation der Anzahl der Behandlungen pro Patient und pro Jahr mit der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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																																						
Dimethyl-fumarat (Skilarence®) <i>Magensaft-resistente Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie																																				
		365 (63 + 302)	Skilarence® 30 mg	Woche 1 bis 3: 1.260 mg (42 Tabletten) Woche 4 bis 9: 17.640 mg (147 Tabletten) ab Woche 10: 9.060 mg – 217.440 mg (302 bis 1.812 Tabletten) Gesamt: 27.960 mg – 236.340 mg (491 bis 2.001 Tabletten)																																		
			<table><tr><td>W</td><td colspan="3">Dosierung</td></tr><tr><td></td><td>Morgens</td><td>Mittags</td><td>Abends</td></tr><tr><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr></table>		W	Dosierung				Morgens	Mittags	Abends	1	0	0	1	2	1	0	1	3	1	1	1														
			W		Dosierung																																	
					Morgens	Mittags	Abends																															
1	0		0		1																																	
2	1		0		1																																	
3	1		1		1																																	
Skilarence® 120 mg																																						
<table><tr><td>W</td><td colspan="3">Dosierung</td></tr><tr><td></td><td>Morgens</td><td>Mittags</td><td>Abends</td></tr><tr><td>4</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>5</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>6</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>7</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>8</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>9</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>+</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	W		Dosierung				Morgens	Mittags	Abends	4	0	0	1	5	1	0	1	6	1	1	1	7	1	1	2	8	2	1	2	9	2	2	2	+				
W	Dosierung																																					
	Morgens	Mittags	Abends																																			
4	0	0	1																																			
5	1	0	1																																			
6	1	1	1																																			
7	1	1	2																																			
8	2	1	2																																			
9	2	2	2																																			
+																																						
danach: 1 bis 3x täglich 1 bis 2 Tabletten à 120 mg und/oder 1 bis 3x täglich 1 Tablette à 30 mg (kontinuierlich; maximal 720 mg täglich)																																						
Jahr 2: Erhaltungstherapie																																						
365	1 bis 3x täglich 1 bis 2 Tabletten à 120 mg und/oder 1 bis 3x täglich 1 Tablette à 30 mg (kontinuierlich; maximal 720 mg täglich)	10.950 mg - 262.800 mg (365 bis 2.190 Tabletten)																																				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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)																																																		
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation A																																																						
Fumarsäure-ester (Fumaderm® initial und Fumaderm®) Magensaft-resistente Tabletten	Teilpopulation A	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie																																																				
		365 (63 + 302)	Fumaderm® initial<table><tr><th>W</th><th colspan="3">Dosierung</th></tr><tr><th></th><th>Morgens</th><th>Mittags</th><th>Abends</th></tr><tr><td>1</td><td>-</td><td>-</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>-</td><td>1</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr></table> Während der 3. Behandlungs-woche (tägliche Einnahme von 3x1 magensaftresistenten Tabletten Fumaderm® initial) wird diese Behandlung nach Aufbrauchen der Packung beendet und unmittelbar mit Fumaderm® (tägliche anfängliche Einnahme von 1x1 magensaftresistenten Tabletten Fumaderm® abends) fortgesetzt. Fumaderm®<table><tr><th>W</th><th colspan="3">Dosierung</th></tr><tr><th></th><th>Morgens</th><th>Mittags</th><th>Abends</th></tr><tr><td>4</td><td>-</td><td>-</td><td>1</td></tr><tr><td>5</td><td>1</td><td>-</td><td>1</td></tr><tr><td>6</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>7</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>8</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>9 +</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr></table> danach: 1x täglich 1 Tablette bis 3x täglich 2 Tabletten à 120 mg <td> Woche 1 bis 3: 1.320 mg (41 Tabletten: 40 Tabletten à 30 mg und eine Tablette à 120 mg) Woche 4 bis 9: 17.640 mg (147 Tabletten) ab Woche 10: 36.240 mg – 217.440 mg (302 bis 1.812 Tabletten) Gesamt: 55.200 mg – 236.400 mg (490 bis 2.000 Tabletten) </td>	W	Dosierung				Morgens	Mittags	Abends	1	-	-	1	2	1	-	1	3	1	1	1	W	Dosierung				Morgens	Mittags	Abends	4	-	-	1	5	1	-	1	6	1	1	1	7	1	1	2	8	2	1	2	9 +	2	2
W	Dosierung																																																					
	Morgens	Mittags	Abends																																																			
1	-	-	1																																																			
2	1	-	1																																																			
3	1	1	1																																																			
W	Dosierung																																																					
	Morgens	Mittags	Abends																																																			
4	-	-	1																																																			
5	1	-	1																																																			
6	1	1	1																																																			
7	1	1	2																																																			
8	2	1	2																																																			
9 +	2	2	2																																																			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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)
Fumarsäure-ester (Fumaderm® initial und Fumaderm®) Magensaft-resistente Tabletten	Teilpopulation A	Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		365	1x täglich 1 Tablette bis 3x täglich 2 Tabletten à 120 mg	43.800 mg - 262.800 mg (365 bis 2.190 Tabletten)
Ciclosporin ²⁴ (z.B. Sandimmun® Optoral) Weichkapseln	Teilpopulation A	365	200 mg bis 375 mg täglich (in 2 getrennten Einzeldosen)	73.000 mg bis 136.875 mg (730 bis 1.825 Weichkapseln)
Methotrexat oral ²⁵ (z.B. METEX®, MTX Hexal®) Tabletten	Teilpopulation A	Jahr 1: Testdosis- und Erhaltungstherapie		
		53	1x 2,5 bis 5 mg <u>danach:</u> 1x 7,5 mg bis 30 mg pro Woche	392,5 mg bis 1.565 mg (53 bis 105 Tabletten)
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		52	1x 7,5 mg bis 30 mg pro Woche	390 mg bis 1.560 mg (52 bis 104 Tabletten)
Methotrexat subkutan ²⁶ (z.B. LAN-TAREL®) Fertigspritzen	Teilpopulation A	Jahr 1: Testdosis- und Erhaltungstherapie		
		53	1x 2,5 bis 5 mg (oral) <u>danach:</u> 1x 7,5 mg bis 30 mg pro Woche	392,5 mg bis 1.565 mg (1 Tablette und 52 bis 104 Fertigspritzen)
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		52	7,5 mg bis 30 mg pro Woche	390 mg bis 1.560 mg (52 bis 104 Fertigspritzen)

²⁴ Ciclosporin ist nur zur Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten zugelassen, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.

²⁵ Methotrexat ist in der oralen Anwendung gemäß Referenztext nur für schwerste Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

²⁶ Methotrexat ist in der subkutanen Anwendung nur für schwere Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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)
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Startdosen und Erhaltungstherapie		
		16	300 mg in Woche 0, 1, 2, 3, 4 <u>danach:</u> 300 mg 1x monatlich	4.800 mg (32 Fertigpens)
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		12	300 mg 1x monatlich	3.600 mg (24 Fertigpens)
Phototherapie (zur Induktionstherapie ²⁷) – Kosten entstehen nur in Jahr 1				
Orale PUVA Verfahren	Teilpopulation A	32 bis 48	40 bis 60 mg Methoxsalen	1.280 mg bis 2.880 mg (128 bis 288 Tabletten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation B				
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung im vorgefüllten Pen</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		27	80 mg in Woche 0 <u>danach:</u> 40 mg (jede 2. Woche)	1.120 mg (28 Fertigpens)
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		26	40 mg (jede 2. Woche)	1.040 mg (26 Fertigpens)
Etanercept (Enbrel®, Benepali®, Erelzi®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		52 - 64	1x bis 2x 50 mg pro Woche in Woche 0 bis 12; danach 1x 50 mg pro Woche	2.600 mg bis 3.200 mg (52 bis 64 Fertigpens/ Fertigspritzen)
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		52	1x 50 mg pro Woche	2.600 mg (52 Fertigpens/ Fertigspritzen)

²⁷ Die Entstehung kutaner Malignome und die vorzeitige Hautalterung korrelieren mit der kumulativen Strahlungsdosis. Gemäß der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris wird daher der Einsatz von PUVA als Induktions- und nicht als Dauertherapie empfohlen [3].

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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)
Infliximab (Remicade® und Inflectra®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		8,75	400 mg in Woche 0 400 mg in Woche 2 400 mg in Woche 6 <u>danach:</u> 400 mg 1x alle 8 Wochen	3.500 mg (35 Durchstechflaschen)
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		6,5	400 mg 1x alle 8 Wochen	2.600 mg (26 Durchstechflaschen)
Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		6	45 mg in Woche 0 45 mg in Woche 4 <u>danach:</u> 45 mg 1x alle 12 Wochen	270 mg (6 Fertigspritzen)
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		4,33	45 mg 1x alle 12 Wochen	195 mg (4,33 Fertigspritzen)
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Startdosen und Erhaltungstherapie		
		16	300 mg in Woche 0, 1, 2, 3, 4 <u>danach:</u> 300 mg 1x monatlich	4.800 mg (32 Fertigpens)
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		12	300 mg 1x monatlich	3.600 mg (24 Fertigpens)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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).

Dosierung und Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [4-13]. Eine

differenzierte Betrachtung nach Jahr1 und Jahr2 wurde ausschließlich bei denjenigen Therapiealternativen gewählt, bei denen sich Unterschiede im Verbrauch ergeben.

Zu bewertendes Arzneimittel: Dimethylfumarat (Skilarence®)

Die Behandlung mit Skilarence® erfolgt in den ersten 3 Wochen der Behandlung mit 30 mg Dimethylfumarat, bis in Woche 3 eine Dosierung von 90 mg pro Tag erreicht ist. Nach Aufbrauchen der Packung à 42 Stück erfolgt die Behandlung anschließend mit 1 bis 3x täglich 1 bis 2 Tabletten à 120 mg und/oder 1 bis 3x täglich 1 Tablette à 30 mg Dimethylfumarat [12]. Tabelle 3-8 zeigt die konkreten Dosierungsangaben laut Fachinformation:

Tabelle 3-8: Dosierungsschema für Skilarence® gemäß Fachinformation

Woche	Anzahl der Tabletten			Maximale Tagesdosis (mg)
	Morgens	Mittags	Abends	
Skilarence® 30 mg				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
Skilarence® 120 mg				
4	0	0	1	120
5	1	0	1	240
6	1	1	1	360
7	1	1	2	480
8	2	1	2	600
9+	2	2	2	720

Ab Woche 4 erfolgt die Behandlung mit einer Dosierung à 120 mg Dimethylfumarat und wird bis Woche 9 wöchentlich um 120 mg erhöht. Anschließend erhalten Patienten je nach individueller Verträglichkeit 1 bis 6 magensaftresistente Tabletten à 120 mg pro Tag. Je nach individueller Verträglichkeit ist aber auch nach Woche 9 eine Behandlung mit 1 bis 3 Tabletten à 30 mg pro Tag möglich [12].

Für Jahr 1 (Initial- und Erhaltungsphase) ergibt sich ein Verbrauch in Höhe von 27.960 mg bis 236.340 mg (Woche 1 bis 3: 1.260 mg, Woche 4 bis 9: 17.640 mg, ab Woche 10: 9.060 bis 217.440 mg) [12]. Dies entspricht 491 bis 2.001 magensaftresistenten Tabletten pro Patient (Woche 1 bis 3: 42 magensaftresistente Tabletten à 30 mg, Woche 4 bis 9: 147 magensaftresistente Tabletten à 120 mg, ab Woche 10: 302 bis 1.812 magensaftresistente Tabletten à 30 mg oder 120 mg).

In den Folgejahren ergeben sich demgegenüber ein minimaler Verbrauch in Höhe von 10.950 mg und ein maximaler Verbrauch in Höhe von 262.800 mg. Dies entspricht 365

magensaftresistenten Tabletten à 30 mg bis 2.190 magensaftresistenten Tabletten à 120 mg pro Patient und Jahr.

Der Arzneiverordnungs-Report 2016 liefert zusätzliche Daten zum Verbrauch von Fumaderm®. Die Auswertung dieser Daten ergibt einen mittleren langjährigen Durchschnittsverbrauch in Höhe von 3,0 Tabletten pro Tag [21, 22]. Dies wird auch durch die von Walker et al. im Jahr 2014 publizierte Beobachtungsstudie „Fumaderm® in daily practice for psoriasis: dosing, efficacy and quality of life“ verdeutlicht. Die durchschnittliche Dosierung von Fumaderm® lag bei den 249 eingeschlossenen Patienten bei 2,8 Tabletten pro Tag [23]. Die Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag von Fumarsäureestern sind auf Dimethylfumarat übertragbar²⁸. Daher werden die Kosten pro Jahr sowohl bei Skilarence® als auch bei Fumaderm® um diesen Durchschnittswert ergänzt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation A

Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®)

Fumaderm® initial und Fumaderm® zeigt ein mit dem von Skilarence® vergleichbares Dosierungsschema.

Tabelle 3-9: Dosierungsschema von Fumaderm® initial und Fumaderm® in Anlehnung an die Fachinformation

Woche	Dosierung			Maximale Tagesdosis (mg)
	Morgens	Mittags	Abends	
Fumaderm® initial 30 mg Dimethylfumarat				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
Fumaderm® 120 mg Dimethylfumarat				
1	0	0	1	120
2	1	0	1	240
3	1	1	1	360
4	1	1	2	480
5	2	1	2	600
6	2	2	2	720

²⁸ Im Rahmen der klinischen Studie BRIDGE wurde eine vergleichbare Dosierung von Dimethylfumarat (Skilarence®) und des Fumarsäureesterpräparats Fumaderm® nachgewiesen [24].

Die Behandlung erfolgt zu Beginn mit Fumaderm[®] initial mit einer magensaftresistenten Tablette à 30 mg Dimethylfumarat bis in Woche 3 schließlich eine Dosierung à 90 mg (3 Tabletten Fumaderm[®] initial à 30 mg) erreicht ist [4].

Für die initiale Phase der Behandlung wären eigentlich 42 magensaftresistente Tabletten notwendig. Anders als bei Skilarence[®] enthält die Packung von Fumaderm[®] initial nur 40 magensaftresistente Tabletten. Jedoch können laut Fumaderm[®] Fachinformation die letzten 2 Tabletten Fumaderm[®] initial à 30 mg durch eine Fumaderm[®] Tablette à 120 mg ersetzt werden [4].

Im Anschluss erfolgt eine Weiterbehandlung mit 120 mg Dimethylfumarat und kann bis in Woche 9 auf 720 mg hochdosiert werden. Die Fortsetzung der Behandlung erfolgt dann je nach individueller Verträglichkeit mit 1 bis 6 magensaftresistenten Tabletten pro Tag [4]. Die Behandlung mit Fumaderm[®] initial ist nach der Initialtherapie anders als bei Skilarence[®] nicht mehr möglich.

Ab Jahr 2 erhalten Patienten 365 Tage jeweils 1 bis 6 Tabletten à 120 mg Dimethylfumarat [4].

Für Jahr 1 (Initial- und Erhaltungsphase) ergibt sich ein Verbrauch in Höhe von 55.200 mg bis 236.400 mg (Woche 1 bis 3: 1.320 mg, Woche 4 bis 9: 17.640, ab Woche 10: 36.240 bis 217.440 mg) [12]. Dies entspricht 490 bis 2.000 magensaftresistenten Tabletten pro Patient (Woche 1 bis 3: 40 magensaftresistente Tabletten à 30 mg, 1 magensaftresistente Tablette à 120 mg, Woche 4 bis 9: 147 magensaftresistente Tabletten à 120 mg, ab Woche 10: 302 bis 1.812 magensaftresistente Tabletten).

In den Folgejahren beträgt der minimale Verbrauch 43.800 mg, maximal können 262.800 mg. verbraucht werden. Dies entspricht 365 bis 2.190 magensaftresistenten Tabletten pro Patient und Jahr.

Ciclosporin (z.B. Sandimmun[®] Optoral Weichkapseln)

Ciclosporin (z.B. Sandimmun[®] Optoral Weichkapseln) wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht. Zur Einleitung einer Remission wird eine Initialdosis von 2,5 mg/kg/Tag in zwei getrennten Einzeldosen empfohlen. Falls nach einem Monat keine Besserung festgestellt wird, kann die Dosis allmählich erhöht werden. Die maximale Dosierung darf 5 mg/kg/Tag nicht übersteigen [5].

Zur Berechnung des körpergewichtsabhängigen Verbrauchs wird das durchschnittliche Gewicht eines Unisex-Standardpatienten gemäß des Mikrozensus 2013 in Höhe von 76,3 kg verwendet [1]. Es ergibt sich eine Spanne von 190,75 mg (= 2,5 mg x 76,3 kg) bis 381,5 mg (= 5,0 mg x 76,3 kg) pro Tag. Für die untere Spanne benötigt der Patient demnach 200 mg (2x 100 mg Weichkapseln). Analog zum G-BA Beschluss zu Secukinumab wird bei der oberen Spanne ein Verbrauch von 375 mg angesetzt, der mittels der Wirkstärken 25, 50 und 100 mg erreicht wird (= 3x 100 mg + 1x 50 mg + 1x 25 mg) [2].

Es resultiert ein tatsächlicher Verbrauch in Höhe von 73.000 mg (= 200 mg x 365 Tage) bis 136.875 mg (= 375 mg x 365 Tage).

Der Tablettenverbrauch pro Patient und Jahr beläuft sich auf 730 Weichkapseln (= 2 Weichkapseln täglich x 365 Tage) bis 1.825 Tabletten (= 5 Weichkapseln täglich x 365 Tage).

Methotrexat

Orale Methotrexat-Therapie (z.B. METEX[®], MTX Hexal[®])

Patienten, die mit Methotrexat in der oralen Darreichungsform behandelt werden, erhalten eine Initialdosis in Höhe von 2,5 bis 5 mg Methotrexat, anschließend 1x wöchentlich 7,5 mg als orale Gabe. Die Dosierung kann schrittweise gesteigert werden, sollte jedoch eine Wochendosis von 30 mg Methotrexat nicht überschreiten [6, 7].

Für Jahr 1 und Jahr 2 ergibt sich folgender Verbrauch:

Verbrauch in mg:

- **Jahr 1:** 392,5 mg (= 2,5 mg + (7,5 mg x 52 Wochen)) bis 1.565 mg (= 5 mg + (30 mg x 52 Wochen))
- **Jahr 2:** 390 mg (= 7,5 mg x 52 Wochen) bis 1.560 mg (= 30 mg x 52 Wochen)

Verbrauch in Tabletten:

- **Jahr 1:** 53 (= 1 Tablette + (1 Tablette x 52 Wochen)) bis 105 Tabletten (= 1 Tablette + (2 Tabletten x 52 Wochen))
- **Jahr 2:** 52 (= 1 Tablette x 52 Wochen) bis 104 Tabletten (= 2 Tabletten x 52 Wochen)

Subkutane Methotrexat-Therapie (z.B. Lantarel[®])

Methotrexat kann in Form von Fertigspritzen laut Fachinformation subkutan, intramuskulär oder intravenös appliziert werden [8]. Die häufigste in dieser Indikation eingesetzte Anwendungsart ist die subkutane Applikation. Der Verbrauch ist identisch zum Verbrauch bei der oralen Darreichungsform:

- **Jahr 1:** 392,5 mg bis 1.565 mg (1 Tablette Initialdosis à 2,5 mg und 52 bis 104 Fertigspritzen à 7,5 bis 15 mg)
- **Jahr 2:** 390 mg bis 1.560 mg (52 bis 104 Fertigspritzen à 7,5 bis 15 mg) [8].

Secukinumab²⁹

Patienten, die mit Secukinumab (Cosentyx[®]) behandelt werden, erhalten in Jahr 1 2x 150 mg in Woche 0, 1, 2, 3 und 4 und anschließend 2x 150 mg 1x monatlich [13]. In Jahr 1 ergeben sich 4.800 mg bzw. 32 Fertigpens à 150 mg. Für Jahr 2 werden 2x 150 mg 1x monatlich zugrunde gelegt. Es resultieren 3.600 mg bzw. 24 Fertigpens pro Patient und Jahr.

Phototherapie**Orale PUVA (Meladinine[®] 10 mg Tabletten)³⁰**

Bei der oralen PUVA erfolgt 2 Stunden vor Bestrahlungsbeginn die Einnahme von Meladinine[®] 10 mg Tabletten. In der Regel erfolgt die Einnahme in Abhängigkeit vom Körpergewicht, beginnend mit 2 Tabletten bei 30 bis 50 kg Körpergewicht und mit 4 Tabletten bei 70 kg Körpergewicht [15]. Die maximale Dosierung beträgt 6 Tabletten. Unter Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichts laut Mikrozensus 2013 in Höhe von 76,3 kg wird der Berechnung eine Spanne von 4 bis 6 Tabletten angenommen [1].

Pro Patient und Jahr ergibt sich für die orale Gabe von Methoxsalen (Meladinine[®] 10 mg Tabletten) bei 32 bis 48 Anwendungen pro Jahr eine Verbrauchsspanne zwischen 1.280 und 2.880 mg (128 Tabletten bis 288 Tabletten).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation B**Adalimumab (Humira[®])**

Die Induktionsdosis für Adalimumab (Humira[®]) beträgt 80 mg Adalimumab subkutan, gefolgt von 40 mg Adalimumab subkutan jede 2. Woche, beginnend 1 Woche nach der Induktionsdosis [9]. Für das 1. Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 1.120 mg (= 80 mg + (40 mg x 26 Behandlungen)) bzw. 28 Fertigpens (2x 1 Fertigpen + (26 x 1 Fertigpen)). Der Verbrauch ab Jahr 2 ist mit 1.040 mg (= 40 mg x 26 Behandlungen) und 26 Fertigpens (26 x 1 Fertigpen) etwas niedriger.

Etanercept (Enbrel[®], Benepali[®] und Erelzi[®])

Die empfohlene Dosis für Etanercept (Enbrel[®]) beträgt laut Fachinformation 2x wöchentlich 25 mg oder 1x wöchentlich 50 mg [18]. Beide Dosisempfehlungen ergeben rechnerisch die gleichen Jahrestherapiekosten. Zur Kostenberechnung wurde die Dosierung von 1x wöchentlich 50 mg zugrunde gelegt. Alternativ kann eine Dosis von 50 mg für bis zu 12 Wochen 2x wöchentlich verabreicht werden, gefolgt von einer Dosis 2x wöchentlich 25 mg oder 1x wöchentlich 50 mg.

²⁹ Secukinumab kommt sowohl für Teilpopulation A als auch für Teilpopulation B infrage. Behandlungsmodus, Verbrauch und Kosten sind in beiden Populationen identisch, lediglich die Anzahl der Patienten in der Population unterscheidet sich.

³⁰ Alle verfügbaren Packungen von Meladinine[®] wurden zum 15.09.2017 außer Vertrieb gesetzt. Somit ist in Deutschland kein Fertigarzneimittel mehr für die PUVA verfügbar.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch ist mit 2.600 mg bis 3.200 mg bzw. 52 bis 64 Fertigpens à 50 mg anzugeben.

Patienten, die mit Etanercept (Benepali®) behandelt werden, erhalten für bis zu 12 Wochen 1x oder 2x wöchentlich 50 mg, gefolgt von einer Dosis 1x wöchentlich 50 mg [19]. Bezogen auf 1 Jahr resultiert ein durchschnittlicher Verbrauch pro Patient in Höhe von 2.600 mg bis 3.200 mg bzw. 52 bis 64 Fertigpens à 50 mg.

Infliximab (Remicade® und Inflectra®)

Infliximab wird als intravenöse Infusion mit jeweils 5 mg/kg verabreicht [10]. Zur Berechnung wird das Gewicht eines Unisex-Standardpatienten gemäß Mikrozensus 2013 in Höhe 76,3 kg herangezogen [1]. Pro Applikation benötigt ein Patient demnach 381,5 mg (= 76,3 kg x 5 mg/kg). Da die rekonstituierte und gebrauchsfertige Lösung innerhalb von 3 Stunden verbraucht werden muss und eine Durchstechflasche 100 mg (4x 100 mg) Infliximab enthält, entsteht Verwurf pro Gabe [10].

In Jahr 1 werden 3.500 mg (= 400 mg x 8,75 Behandlungen) Infliximab und 35 Durchstechflaschen verbraucht, während der Verbrauch in Jahr 2 2.600 mg (= 400 mg x 6,5 Behandlungen) und 26 Durchstechflaschen beträgt.

Ustekinumab (Stelara®)

Patienten, die mit Ustekinumab (Stelara®) behandelt werden, erhalten eine initiale Dosierung von 45 mg subkutan, gefolgt von einer 45 mg-Dosis 4 Wochen später und danach alle 12 Wochen. Eine Fertigspritze enthält 45 mg Ustekinumab. Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg (90 mg statt 45 mg) bleibt hier unberücksichtigt, da das Körpergewicht deutlich oberhalb des durchschnittlichen Körpergewichtes laut Mikrozensus 2013 in Höhe von 76,3 kg liegt [1, 11].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Jahr 1 beträgt 270 mg (= 2x 45 mg + 45 mg x 4) bzw. 6 Fertigspritzen und für Jahr 2 195 mg (= 45 mg x 4,33) bzw. 4,33 Fertigspritzen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dimethylfumarat (Skilarence®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	PZN: 02253308, Packung mit 42 magensaftresistenten Tabletten à 30 mg AVP: 109,23 €	102,02 € [1,77 €; 5,44 €]
	PZN: 05025789, Packung mit 90 magensaftresistenten Tabletten à 120 mg AVP: 261,32 €	245,69 € [1,77 €; 13,86 €]
	PZN: 05025766, Packung 180 magensaftresistenten Tabletten à 120 mg AVP: 511,65 €	482,16 € [1,77 €; 27,72 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation A		
Fumarsäureester (Fumaderm® initial) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	PZN: 06895593, Packung mit 40 magensaftresistenten Tabletten à 30 mg AVP: 116,47 €	102,32 € [1,77 €; 5,84 €; 6,54 €]
Fumarsäureester (Fumaderm®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	PZN: 01085240, Packung mit 200 magensaftresistenten Tabletten à 120 mg AVP: 624,18 €	546,52 € [1,77 €; 33,95 €; 41,94 €]
Ciclosporin ³¹ (z.B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	PZN: 04994670, Packung mit 100 Weichkapseln à 25 mg AVP = Festbetrag: 105,85 €	104,08 € [1,77 €]
	PZN: 04994687, Packung mit 100 Weichkapseln à 50 mg AVP = Festbetrag: 202,04 €	200,27 € [1,77 €]
	PZN: 04994693, Packung mit 100 Weichkapseln à 100 mg AVP = Festbetrag: 395,71 €	393,94 € [1,77 €]

³¹ Ciclosporin ist nur zur Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten zugelassen, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.

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
Methotrexat oral ³² (z.B. METEX®) <i>Tabletten</i>	PZN: 04203562, Packung mit 30 Tabletten à 2,5 mg Festbetrag: 17,91 € AVP < Festbetrag: 17,77 €	16,14 € [1,77 €]
	PZN: 07211102, Packung mit 30 Tabletten à 7,5 mg AVP = Festbetrag: 33,42 €	31,65 € [1,77 €]
Methotrexat oral (z.B. MTX Hexal®) <i>Tabletten</i>	PZN: 04946607, Packung mit 30 Tabletten à 5 mg AVP = Festbetrag: 25,72 €	23,95 € [1,77 €]
	PZN: 04946659, Packung mit 30 Tabletten à 15 mg AVP = Festbetrag: 57,45 €	55,68 € [1,77 €]
Methotrexat subkutan ³³ (z.B. LANTAREL®) <i>Fertigspritzen</i>	PZN: 09221398, Packung mit 12 Fertigspritzen à 7,5 mg Festbetrag: 162,26 € AVP < Festbetrag: 153,94 €	160,49 € [1,77 €]
	PZN: 09221441, Packung mit 12 Fertigspritzen à 15 mg Festbetrag: 232,43 € AVP < Festbetrag: 231,70 €	230,66 € [1,77 €]
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	PZN: 10626717, Packung mit 6 Fertigpens à 150 mg AVP: 5.277,83 €	5.276,06 € [1,77 €]
Phototherapie (zur Induktionstherapie ³⁴) – Kosten entstehen nur in Jahr 1		
Orale PUVA (Meladinine® 10 mg Tabletten)	PZN: 01673971, Packung mit 50 Tabletten à 10 mg ³⁵ AVP: 59,52 €	48,11 € [1,77 €; 2,69 €; 6,95 €]
Orale PUVA (Selektive Phototherapie) <i>Verfahren</i>	GOP 30430 Kosten je Sitzung: 5,79 € GOP 30431 (Zuschlag auf GOP 30430): 3,69 €	

³² Methotrexat oral ist gemäß Referenztext nur für schwerste Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

³³ Methotrexat ist in der subkutanen Anwendung nur für schwere Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

³⁴ Die Entstehung kutaner Malignome und die vorzeitige Hautalterung korrelieren mit der kumulativen Strahlungsdosis. Gemäß der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris wird daher der Einsatz von PUVA als Induktions- und nicht als Dauertherapie empfohlen [3].

³⁵ Alle verfügbaren Packungen von Meladinine® wurden zum 15.09.2017 außer Vertrieb gesetzt. Somit ist in Deutschland kein Fertigarzneimittel mehr für die PUVA verfügbar.

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation B		
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung im vorgefüllten Pen</i>	PZN: 11515279, Packung mit 6 Fertigpens à 40 mg AVP: 5.231,36 €	4.934,10 € [1,77 €; 295,49 €]
Etanercept (Enbrel®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	PZN: 09008256, Packung mit 12 Fertigpens à 50 mg AVP: 5.231,36 €	4.934,10 € [1,77 €; 295,49 €]
Etanercept (Benepali®) ³⁶ <i>Fertigpen mit Injektionslösung</i>	PZN: 11558001, Packung mit 12 Fertigpens à 50 mg AVP: 4.231,35 €	3.991,20 € [1,77 €; 238,38 €]
Infliximab (Remicade®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungs-konzentrates</i>	PZN: 00072181, Packung mit 5 Durchstechflaschen à 100 mg AVP: 4.674,97 €	4.357,70 € [1,77 €; 263,72 €; 51,78 €]
Infliximab (Inflectra®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungs-konzentrates</i>	PZN: 10315756, Packung mit 5 Durchstechflaschen à 100 mg AVP: 3.506,19 €	3.335,59 € [1,77 €; 168,83 €]
Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	PZN: 06435992, Packung mit 1 Fertigspritze à 45 mg AVP: 5.021,41 €	4.736,14 € [1,77 €; 283,50 €]
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	PZN: 10626717, Packung mit 6 Fertigpens à 150 mg AVP: 5.277,83 €	5.276,06 € [1,77 €]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Handelsformen und Preisinformationen wurden dem ABDA-Artikelstamm³⁷ mit Stand 15.09.2017 entnommen. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

³⁶ Erelzi®, ein weiteres Biosimilar für Etanercept, ist aktuell preisgleich mit Benepali®. Auf eine gesonderte Darstellung wird daher verzichtet.

³⁷ Der ABDA-Artikelstamm liefert in der Regel alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren weitestgehend auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7% für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6% für nicht festbetragsregelte Produkte bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10% für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl bei den Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. Rabatte werden auch bei generischen Festbetragsarzneimitteln der aktuellen Marktsituation entsprechend nur abgezogen, wenn sie im ABDA-Artikelstamm aufgeführt sind.

Für diese Darstellung werden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die kostengünstigste Packung, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Dimethylfumarat (Skilarence®)

Der von Almirall Hermal festgelegte Listenpreis für Skilarence® zur Markteinführung beträgt 77,70 Euro für die 42 Stück-Packung, 198,00 Euro für die 90 Stück-Packung und 396,00 Euro für die 180 Stück-Packung. Der resultierende AVP ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ermittelt worden. Nach Berücksichtigung des Großhandelszuschlags (3,15 % vom Listenpreis, max. 37,80 Euro und ein Festzuschlag in Höhe von 0,70 Euro), des Apothekenzuschlags (3 % vom Apothekeneinkaufspreis und ein Festzuschlag in Höhe von 8,51 Euro) sowie der Mehrwertsteuer (19 %) ergibt sich ein AVP in Höhe von 109,23 Euro (42 Stück), 261,32 Euro (90 Stück) und 511,65 Euro (180 Stück).

Nach dem jeweiligen Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- Packung à 42 Stück: **102,02 Euro** (= 109,23 Euro – 5,44 Euro – 1,77 Euro)
- Packung à 90 Stück: **245,69 Euro** (= 261,32 Euro – 13,86 Euro – 1,77 Euro)
- Packung à 180 Stück: **482,16 Euro** (= 511,65 Euro – 27,72 Euro – 1,77 Euro).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation A***Fumarsäureester (Fumaderm[®] initial und Fumaderm[®])***

Der AVP für Fumaderm[®] initial beträgt 116,47 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (5,84 Euro), des Preismoratoriums nach § 130a Abs. 3a SGB V (6,54 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 102,32 Euro.

Für Fumaderm[®] à 200 magensaftresistente Tabletten beträgt der AVP 624,18 Euro. Nach Berücksichtigung des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (33,95 Euro), des Preismoratoriums nach § 130a Abs. 3a SGB V (41,94 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren tatsächliche GKV-Kosten in Höhe von 546,52 Euro.

Ciclosporin (z.B. Sandimmun[®] Optoral Weichkapseln)

Der Festbetrag von Sandimmun[®] Optoral Weichkapseln à 25 mg beträgt 105,85 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV von 104,08 Euro.

Demgegenüber listet der ABDA-Artikelstamm für Sandimmun[®] Optoral Weichkapseln à 50 mg einen Festbetrag in Höhe von 202,04 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren tatsächliche GKV-Kosten in Höhe von 200,27 Euro.

Für Sandimmun[®] Optoral Weichkapseln à 100 mg beträgt der Festbetrag 395,71 Euro. Nach Berücksichtigung des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich tatsächliche GKV-Kosten von 393,94 Euro.

Methotrexat***Orale Methotrexat-Therapie (z.B. METEX[®], MTX Hexal[®])***

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Methotrexat in der oralen Darreichungsform werden die Kosten von METEX[®] (7,5 mg) zur Abbildung der unteren Spanne und von MTX Hexal[®] (30 mg) zur Abbildung der oberen Spanne dargestellt. Für die initiale Testdosis von 2,5 bis 5 mg werden zusätzlich METEX[®] (2,5 mg) und MTX Hexal[®] (5 mg) dargestellt.

Der Festbetrag von METEX[®] beträgt für die Wirkstärken à 2,5 mg 17,91 Euro. Nach Berücksichtigung des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich 16,14 Euro zu Lasten der GKV. Demgegenüber beträgt der Festbetrag von METEX[®] à 7,5 mg 33,42 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe 31,65 Euro.

Der Festbetrag von MTX Hexal[®] à 5 mg ist mit 25,72 Euro angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 Euro ergeben sich tatsächliche Kosten aus der Perspektive der GKV von 23,95 Euro. Der Festbetrag von MTX Hexal[®] à 15 mg beträgt 57,45 Euro. Nach Berücksichtigung des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren Kosten für die GKV in Höhe von 55,68 Euro.

Subkutane Methotrexat-Therapie (z.B. Lantarel®)

Für Methotrexat à 7,5 mg in der subkutanen, intramuskulösen bzw. intravenösen Darreichungsform gilt seit 01.09.2017 ein Festbetrag in Höhe von 162,26 Euro. Nach Abzug des Apothekenzuschlags (1,77 Euro) resultieren Kosten in Höhe von 160,49 Euro (GKV-Perspektive).

Der Festbetrag für Packungen à 15 mg (z.B. LANTAREL®) beträgt 232,43 Euro. Nach Berücksichtigung des Apothekenzuschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 230,66 Euro.

Secukinumab³⁸

Der AVP von Secukinumab (Cosentyx®) beläuft sich auf 5.277,83 Euro. Er setzt sich zusammen aus dem Erstattungsbetrag nach § 130b Abs. 9 SGB V zuzüglich der Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer. Nach Abzug des Apothekenzuschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 5.276,06 Euro.

Phototherapie

Nachfolgend werden nur die Kosten dargestellt, die sich anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) und anhand der Kosten für die medikamentösen Bestandteile der Phototherapie quantifizieren lassen.

Orale PUVA (Meladinine® 10 mg Tabletten)³⁹

Der AVP für Methoxsalen (Meladinine® 10 mg Tabletten) beträgt 59,52 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (2,69 Euro), des Preismoratoriums nach 130a Abs. 3a SGB V (6,95 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 48,11 Euro.

Folgende GOP können abgerechnet werden:

- GOP 30430: „Selektive Phototherapie“ mittels indikationsbezogen optimierten UV-Spektrums, Kosten je Sitzung 5,79 Euro [25]
- GOP 30431: Zuschlag zu der GOP 30430 bei Durchführung der Phototherapie (z.B. PUVA), Kosten: 3,69 Euro [25]

³⁸ Secukinumab kommt sowohl für Teilpopulation A als auch für Teilpopulation B infrage. Behandlungsmodus, Verbrauch und Kosten sind in beiden Populationen identisch, lediglich die Anzahl der Patienten in der Population unterscheidet sich.

³⁹ Alle verfügbaren Packungen von Meladinine® wurden zum 15.09.2017 außer Vertrieb gesetzt. Somit ist in Deutschland kein Fertigarzneimittel mehr für die PUVA verfügbar.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation B***Adalimumab (Humira®)***

Der AVP von Adalimumab (Humira®) 6 Fertigspritzen beträgt 5.231,36 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (295,49 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 4.934,10 Euro.

Etanercept (Enbrel®)

Der AVP von Etanercept (Enbrel®) à 50 mg ist mit 5.231,36 Euro angegeben. Nach Berücksichtigung des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (295,49 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 4.934,10 Euro.

Etanercept (Benepali® und Erelzi®⁴⁰)

Der AVP des Biosimilars zu Etanercept (Benepali®) à 50 mg beträgt 4.231,35 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (238,38 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren GKV-Kosten in Höhe von 3.991,20 Euro.

Infliximab (Remicade®)

Der AVP von Infliximab (Remicade®) 5 Durchstechflaschen ist mit 4.674,97 Euro angegeben. Nach Berücksichtigung des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (263,72 Euro), des Preismoratoriums nach § 130a Abs. 3a SGB V (51,78 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 4.357,70 Euro.

Infliximab (Inflectra®)

Der AVP von Infliximab (Inflectra®) 5 Durchstechflaschen ist mit 3.506,19 Euro angegeben. Nach Berücksichtigung des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (168,83 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 3.335,59 Euro.

Ustekinumab (Stelara®)

Demgegenüber beträgt der AVP von Ustekinumab (Stelara®) 1 Fertigspritze 5.021,41 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (283,50 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren Kosten für die GKV in Höhe von 4.736,14 Euro.

Tabelle 3-11 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr:

⁴⁰ Erelzi®, ein weiteres Biosimilar für Etanercept, ist aktuell preisgleich mit Benepali®. Auf eine gesonderte Darstellung wird daher verzichtet.

Tabelle 3-11: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (gerundet) ⁴¹	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dimethylfumarat ^{42, 43} (Skilarence®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Packung mit 42 magensaftresistenten Tabletten à 30 mg AVP: 109,23 € Packung mit 180 magensaftresistenten Tabletten à 120 mg AVP: 511,65 €	102,02 € (30 mg) 482,16 € (120 mg)	Jahr 1: Initialtherapie mit 30 mg	
			1	102,02 €
			Jahr 1: Therapie mit 120 mg (Woche 4 bis 9)	
			0,82	393,76 €
			Jahr 1: Therapie mit 30 und/oder 120 mg (ab Woche 10)	
			7,19 – 10,07	733,57 € - 4.853,74 €
			Jahr 1: Initial- und Erhaltung gesamt	
			9,01 – 11,89	1.229,35 € – 5.349,52 €
			Jahr 2: Erhaltungstherapie (Fachinfo)	
			8,69 – 12,17	886,60 € – 5.866,28 €
			Durchschnitt: 3,0 Tabletten/Tag (AVR)	
			6,08	2.933,14 €

⁴¹ Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wird hier als gerundeter Wert angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt jedoch tablettengenau (mit ungerundeten Werten), da es sich jeweils um Dauertherapien handelt.

⁴² Es wird davon ausgegangen, dass der Patient das komplette Titrationsschema zwischen Woche 4 und Woche 9 durchläuft. Dies ist eine Annahme im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung und schließt nicht aus, dass die Dosierung patientenindividuell unterschiedlich verlaufen kann.

⁴³ Die Spanne ergibt sich jeweils aus der minimalen Dosierung (1 x täglich 30 mg Dimethylfumarat) als unterer Spanne (Packungen mit 42 Tabletten à 30 mg) und aus der maximalen Dosierung laut Fachinformation (6x täglich 120 mg Dimethylfumarat) als oberer Spanne (Packungen mit 180 Tabletten à 120 mg).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (gerundet) ⁴⁴	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation A				
Fumarsäureester ^{45, 46} (Fumaderm® initial und Fumaderm®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Packung mit 40 magensaftresistenten Tabletten à 30 mg AVP: 116,47 € Packung mit 200 magensaftresistenten Tabletten à 120 mg AVP: 624,18 €	102,32 € (30 mg) 546,52 € (120 mg)	Jahr 1: Initialtherapie mit 30 mg	
			1	102,32 €
			Jahr 1: Therapie mit 120 mg (Woche 4 bis Woche 9 + 1 Tablette à 120 mg in Woche 3)	
			0,75	404,42 €
			Jahr 1: Therapie mit 120 mg (ab Woche 10)	
			1,51 – 9,06	825,25 € – 4.951,47 €
			Jahr 1: Initial- und Erhaltung gesamt	
			3,26 – 10,81	1.331,99 € – 5.458,21 €
			Jahr 2: Erhaltungstherapie (Fachinfo)	
			1,83 – 10,95	997,40 € – 5.984,39 €
			Durchschnitt: 3,0 Tabletten/Tag (AVR)	
			5,48	2.992,20 €

⁴⁴ Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wird hier als gerundeter Wert angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt jedoch tablettengenau (mit ungerundeten Werten), da es sich jeweils um Dauertherapien handelt.

⁴⁵ Es wird davon ausgegangen, dass der Patient das komplette Titrationsschema zwischen Woche 4 und Woche 9 durchläuft. Dies ist eine Annahme im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung und schließt nicht aus, dass die Dosierung patientenindividuell unterschiedlich verlaufen kann.

⁴⁶ Die Spanne ergibt sich jeweils aus der minimalen Dosierung (1 x täglich 120 mg Dimethylfumarat) als unterer Spanne und aus der maximalen Dosierung laut Fachinformation (6x täglich 120 mg Dimethylfumarat) als oberer Spanne (jeweils Packungen mit 200 Tabletten à 120 mg).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (gerundet) ⁴⁷	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Ciclosporin ⁴⁸ (z.B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Packung mit 100 Weichkapseln à 25 mg Festbetrag: 105,85 €	104,08 €	3,65	2.875,76 € – 5.424,52 € ⁴⁹
	Packung mit 100 Weichkapseln à 50 mg Festbetrag: 202,04 €	200,27 €	3,65	
	Packung mit 100 Weichkapseln à 100 mg Festbetrag: 395,71 €	393,94 €	7,30 – 10,95	
Methotrexat orale Testdosis (z.B. METEX®, MTX Hexal®) <i>Tabletten</i>	Packung mit 30 Tabletten à 2,5 mg Festbetrag: 17,91 €	16,14 €	0,03	0,54 €
	Packung mit 30 Tabletten à 5 mg Festbetrag: 25,72 €	23,95 €	0,03	0,80 €
Methotrexat oral ⁵⁰ (z.B. METEX®, MTX Hexal®) <i>Tabletten</i>	Packung mit 30 Tabletten à 7,5 mg Festbetrag: 33,42 €	31,65 €	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
			1,76 – 3,50	55,40 € – 193,82 €
	Packung mit 30 Tabletten à 15 mg Festbetrag: 57,45 €	55,68 €	Jahr 2: Erhaltungstherapie	
			1,73 – 3,47	54,86 € – 193,02 €

⁴⁷ Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wird hier als gerundeter Wert angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt jedoch tablettengenau, da es sich jeweils um Dauertherapien handelt.

⁴⁸ Ciclosporin ist nur zur Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten zugelassen, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.

⁴⁹ Berechnung der Arzneimittelkosten als optimale Packungsgrößenkombination aus den drei Packungen: untere Spanne (7,30 Packungen mit 100 mg) und obere Spanne (3,65 Packungen mit 25 mg + 3,65 Packungen mit 50 mg + 10,95 Packungen mit 100 mg). Der Begriff „packungsgrößenoptimiert“ bezieht sich auf die Ermittlung der minimalen *Kosten*, nicht auf minimalen *Verwurf* aus Sicht der GKV und orientiert sich am Wirtschaftlichkeitsgebot § 12 SGB V.

⁵⁰ Methotrexat ist in der oralen Anwendung gemäß Referenztext nur für schwerste Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (gerundet) ⁵¹	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Methotrexat subkutan ⁵² (z.B. LANTAREL®) <i>Fertigspritzen</i>	Packung mit 12 Fertigspritzen à 7,5 mg Festbetrag: 162,26 € Packung mit 12 Fertigspritzen à 15 mg Festbetrag: 232,43 €	160,49 € 230,66 €	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie (inkl. orale Testdosis)	
			4,36 – 8,70	696,00 € – 1.999,85 €
			Jahr 2: Erhaltungstherapie	
			4,33 – 8,67	695,46 € – 1.999,05 €
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Packung mit 6 Fertigpens à 150 mg AVP: 5.277,83 €	5.276,06 €	Jahr 1: Startdosen und Erhaltungstherapie	
			5,33	28.138,99 €
			Jahr 2: Erhaltungstherapie	
			4,00	21.104,24 €
Phototherapie (zur Induktionstherapie ⁵³) – Kosten entstehen nur in Jahr 1				
Orale PUVA Verfahren	Packung mit 50 Tabletten à 10 mg AVP: 59,52 € ⁵⁴	48,11 €	Patientenindividuell unterschiedlich	
	GOP 30430 Kosten je Sitzung: 5,79 € GOP 30431 (Zuschlag auf GOP 30430): 3,69 €			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation B				
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung im vorgefüllten Pen</i>	Packung mit 6 Fertigpens à 40 mg AVP: 5.231,36 €	4.934,10 €	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
			4,67	23.025,80 €
			Jahr 2: Erhaltungstherapie	
			4,33	21.381,10 €

⁵¹ Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wird hier als gerundeter Wert angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt jedoch tablettengenau, da es sich jeweils um Dauertherapien handelt.

⁵² Methotrexat ist in der subkutanen Anwendung nur für schwere Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

⁵³ Die Entstehung kutaner Malignome und die vorzeitige Hautalterung korreliert mit der kumulativen Strahlungsdosis. Gemäß der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris wird daher der Einsatz von PUVA und UV-B als Induktions- und nicht als Dauertherapie empfohlen [3].

⁵⁴ Alle verfügbaren Packungen von Meladinine® wurden zum 15.09.2017 außer Vertrieb gesetzt. Somit ist in Deutschland kein Fertigarzneimittel mehr für die PUVA verfügbar.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (gerundet) ⁵⁵	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Etanercept (Enbrel®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Packung mit 12 Fertigpens à 50 mg AVP: 5.231,36 €	4.934,10 €	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
			4,33 – 5,33	21.381,10 € – 26.315,20 €
			Jahr 2: Erhaltungstherapie	
			4,33	21.381,10 €
Etanercept (Benepali® und Erelzi®) <i>Fertigpen mit Injektionslösung</i>	Packung mit 12 Fertigpens à 50 mg AVP: 4.231,35 €	3.991,20 €	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
			4,33 – 5,33	17.295,20 € – 21.286,40 €
			Jahr 2: Erhaltungstherapie	
			4,33	17.295,20 €
Infliximab (Remicade®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	Packung mit 5 Durchstechflaschen à 100 mg AVP: 4.674,97 €	4.357,70 €	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
			1,75	30.503,90 €
			Jahr 2: Erhaltungstherapie	
			1,30	22.660,04 €
Infliximab (Inflectra®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	Packung mit 5 Durchstechflaschen à 100 mg AVP: 3.506,19 €	3.335,59 €	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
			1,75	23.349,13 €
			Jahr 2: Erhaltungstherapie	
			1,30	17.345,07 €
Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Packung mit 1 Fertigspritze à 45 mg AVP: 5.021,41 €	4.736,14 €	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
			6,00	28.416,84 €
			Jahr 2: Erhaltungstherapie	
			4,33	20.523,27 €
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Packung mit 6 Fertigpens à 150 mg AVP: 5.277,83 €	5.276,06 €	Jahr 1: Startdosen und Erhaltungstherapie	
			5,33	28.138,99 €
			Jahr 2: Erhaltungstherapie	
			4,00	21.104,24 €

⁵⁵ Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wird hier als gerundeter Wert angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt jedoch tablettengenaue, da es sich jeweils um Dauertherapien handelt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: 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				
Dimethylfumarat (Skilarence®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	Großes Blutbild einschließlich Differentialblutbild	1x vor der Behandlung, danach alle 3 Monate	Jahr 1: 5 Jahr 2: 4
		Serumkreatinin	1x vor der Behandlung, danach alle 3 Monate	Jahr 1: 5 Jahr 2: 4
		Blut-Harnstoff-Stickstoff	1x vor der Behandlung, danach alle 3 Monate	Jahr 1: 5 Jahr 2: 4
		Urinstatus (U-Stick)	1x vor der Behandlung, danach alle 3 Monate	Jahr 1: 5 Jahr 2: 4
		Leberfunktionstests (GOT, GPT, Gamma-GT, AP)	1x vor der Behandlung, danach alle 3 Monate	Jahr 1: 5 Jahr 2: 4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation A				
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Teilpopulation A	Großes Blutbild einschließlich Differentialblutbild	1x vor der Behandlung, danach alle 4 Wochen	Jahr 1: 14 Jahr 2: 13
		Leberfunktionstests (GOT, GPT, Gamma-GT, AP)	1x vor der Behandlung, danach alle 4 Wochen	Jahr 1: 14 Jahr 2: 13
		Serumkreatinin	1x vor der Behandlung, danach alle 4 Wochen	Jahr 1: 14 Jahr 2: 13
		Protein im Urin	1x vor der Behandlung, danach alle 4 Wochen	Jahr 1: 14 Jahr 2: 13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Teilpopulation A	Glukose im Urin	1x vor der Behandlung, danach alle 4 Wochen	Jahr 1: 14 Jahr 2: 13
		Harnsediment	1x vor der Behandlung, danach alle 4 Wochen	Jahr 1: 14 Jahr 2: 13
Ciclosporin ⁵⁶ (z.B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Teilpopulation A	Serumkreatinin	2x vor der Behandlung danach häufig (1x monatlich)	Jahr 1: 14 Jahr 2: 12
		Leberfunktionstests (GOT, GPT, Gamma-GT, AP)	1x vor der Behandlung danach enge Überwachung (1x pro Monat)	Jahr 1: 13 Jahr 2: 12
		Serumlipide (Cholesterin - gesamt, HDL, LDL)	1x vor der Behandlung danach regelmäßig (1x pro Quartal)	Jahr 1: 5 Jahr 2: 4
		Kalium	1x vor der Behandlung danach regelmäßig (1x pro Quartal)	Jahr 1: 5 Jahr 2: 4
		Magnesium	1x vor der Behandlung danach regelmäßig (1x pro Quartal)	Jahr 1: 5 Jahr 2: 4
		Harnsäure	1x vor der Behandlung danach regelmäßig (1x pro Quartal)	Jahr 1: 5 Jahr 2: 4

⁵⁶ Ciclosporin ist nur zur Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten zugelassen, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.

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
Methotrexat oral und subkutan ⁵⁷ <i>Tabletten und Fertigspritzen</i>	Teilpopulation A	Großes Blutbild einschließlich Differentialblutbild	1x vor der Behandlung in den ersten 2 Wochen: wöchentlich dann 2-wöchentlich für den ersten Monat, danach monatlich	Jahr 1: 14 Jahr 2: 12
		Leberfunktionstests (GOT, GPT, Gamma-GT, AP, Bilirubin)	1x vor der Behandlung danach regelmäßig (1x pro Quartal)	Jahr 1: 5 Jahr 2: 4
		Serumkreatinin	1x vor der Behandlung an Tag 2 und 3	Jahr 1: 3 Jahr 2: 0
		Harnstoff	1x vor der Behandlung an Tag 2 und 3	Jahr 1: 3 Jahr 2: 0
		Elektrolyte (Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Eisen, Magnesium)	1x vor der Behandlung an Tag 2 und 3	Jahr 1: 3 Jahr 2: 0
		Urinuntersuchung	Während der Behandlung in regelmäßigen Abständen (1x pro Quartal)	Jahr 1: 4 Jahr 2: 4
		Serumalbumin	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		HBs-Antikörper	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0

⁵⁷ Methotrexat ist nur für schwere bzw. schwerste Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

		HBc-Antikörper	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
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
Methotrexat oral und subkutan <i>Tabletten und Fertigspritzen</i>	Teilpopulation A	Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation A	Test auf latente und aktive Tuberkulose	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
Phototherapie (zur Induktionstherapie ⁵⁸) – Kosten entstehen nur in Jahr 1				
Orale PUVA Verfahren	Teilpopulation A	Hautkrebsuntersuchung	1x vor der Behandlung 1x pro Jahr	Jahr 1: 2
		Urinkontrolle	1x vor der Behandlung danach alle 6 Monate	Jahr 1: 3
		Großes Blutbild einschließlich Differentialblutbild	1x vor der Behandlung danach alle 6 Monate	Jahr 1: 3
		Augenärztliche Untersuchung	1x vor der Behandlung danach monatlich	Jahr 1: 13
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation B				
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung im vorgefüllten Pen</i>	Teilpopulation B	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		HBs-Antikörper	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		HBc-Antikörper	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0

⁵⁸ Die Entstehung kutaner Malignome und die vorzeitige Hautalterung korrelieren mit der kumulativen Strahlungsdosis. Gemäß der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris wird daher der Einsatz von PUVA als Induktions- und nicht als Dauertherapie empfohlen [3].

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
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung im vorgefüllten Pen</i>	Teilpopulation B	Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		Test auf latente und aktive Tuberkulose	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
Etanercept (Enbrel®, Benepali®, Erelzi®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation B	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		HBs-Antikörper	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		HBc-Antikörper	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		Test auf latente und aktive Tuberkulose	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
Infliximab (Remicade® und Inflectra®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	Teilpopulation B	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		HBs-Antikörper	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		HBc-Antikörper	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0

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
Infliximab (Remicade® und Inflectra®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	Teilpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigen</i>	Teilpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1x vor der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen *regelmäßige* Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Zu bewertendes Arzneimittel: Dimethylfumarat (Skilarence®)

Vor Beginn der Behandlung muss ein aktuelles großes Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzahl) vorliegen. Während der Behandlung ist alle 3 Monate ein großes Blutbild mit Differentialblutbild zu erstellen [12]. Folglich wird die Ermittlung des vollständigen Blutstatus 5x pro Patient in Jahr 1 und 4x in Jahr 2 zum Ansatz gebracht.

Bei der Feststellung einer Lymphopenie sind andere Kontrollintervalle vorgeschrieben [12]. Da sich die Anzahl der betroffenen Patienten jedoch nicht quantifizieren lässt, bleiben diese besonderen Vorgaben bei der Kostenberechnung unberücksichtigt.

Zudem schreibt die Fachinformation vor Behandlungsbeginn und anschließend alle 3 Monate die Überprüfung der Nierenfunktion mittels Kreatininmessung, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urinuntersuchung vor [12]. Dementsprechend werden die Messung der Kreatinin-Clearance (Jaffé-Methode), die Harnstoffuntersuchung sowie die Überprüfung des Urinstatus 5x pro Patient in Jahr 1 und 4x in Jahr 2 in die Kostenberechnung mit einbezogen.

Weiterhin werden regelmäßige Leberfunktionstests empfohlen. Die Fachinformation schreibt dabei die Messung der Laborparameter Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-GT und Alkalische Phosphatase (AP) vor der Behandlung und danach alle 3 Monate vor [12]. Diese Leistungen werden daher 5x pro Patient in Jahr 1 und 4x in Jahr 2 zum Ansatz gebracht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation A

Fumarsäureester (Fumaderm[®] initial und Fumaderm[®])

Die Fachinformation von Fumaderm[®] initial und Fumaderm[®] schreibt regelmäßige Laborkontrollen wie ein Blutbild, die Überwachung der Leber- und Nierenfunktion sowie die Untersuchung der Protein- und Glukosewerte sowie Harnsediment vor [4]. Alle diese genannten Leistungen werden als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zum Ansatz gebracht.

Anders als bei Skilarence[®] sind die Kontrollintervalle hier enger gefasst. So sollte der behandelnde Arzt die Blut-, Leber-, Nieren-, Protein- und Glukosewerte vor der Behandlung und 1x alle 4 Wochen kontrollieren [4]. Es resultieren jeweils 14 Untersuchungen pro Patient in Jahr 1 und 13 Untersuchungen in Jahr 2.

Ciclosporin (z.B. Sandimmun[®] Optoral Weichkapseln)

Gemäß Fachinformation von Ciclosporin (z.B. Sandimmun[®] Optoral Weichkapseln) kann die Erhöhung von Serumkreatinin und Harnstoff, eine häufige und potenziell schwerwiegende Komplikation, sein, die eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion notwendig macht. Die Untersuchung der Nierenfunktion sollte 2x vor der Behandlung und danach häufig (Annahme: 1x monatlich) erfolgen [5]. Folglich wird die Untersuchung mittels Kreatinin-Clearance nach der Jaffé-Methode 14x pro Patient in Jahr 1 und 12x in Jahr 2 berechnet.

Des Weiteren ist eine engmaschige Kontrolle der Leberfunktion vor und während der Behandlung erforderlich [5]. Demzufolge werden die Laborkontrollen auf GOT, GPT, Gamma-GT und Alkalische Phosphatase 13x pro Patient in Jahr 1 und 12x in Jahr 2 berücksichtigt.

Da Berichte vorliegen, dass Ciclosporin eine leichte und reversible Erhöhung der Blutlipide induzieren kann, ist es laut Fachinformation ratsam die Blutfettwerte vor Beginn der Therapie

und danach in regelmäßigen Abständen (Annahme: 1x pro Quartal) durchzuführen. Gleiches gilt für die Untersuchung von Kalium, Magnesium und Harnsäure [5]. Die Untersuchung von Cholesterin (gesamt, High-Density-Lipoprotein und Low-Density-Lipoprotein) sowie von Kalium, Magnesium und Harnsäure wird daher 5x pro Patient in Jahr 1 und 4x in Jahr 2 in die Berechnung mit einbezogen.

Methotrexat – oral und subkutan

Patienten, die mit Methotrexat behandelt werden, müssen sich regelmäßig verschiedenen Kontrolluntersuchungen unterziehen. Dazu gehört ein vollständiges Blutbild, Leberfunktionstests, Nierenfunktionstests, Untersuchung von Harnstoff, Elektrolyten, Urinuntersuchungen sowie von Albumin. Die Fachinformationen und Mustertexte (oral und subkutan gleichermaßen) schreiben diese Untersuchungen in verschiedenen Intervallen vor [6, 7]. Dementsprechend werden diese Laboruntersuchungen differenziert nach Jahr 1 und Jahr 2 jeweils pro Patient berücksichtigt.

Wie bei den TNF-alpha-Inhibitoren kann zudem die Untersuchung der Hepatitis-Serologie, der Test auf Tuberkulose und Thorax-Röntgen vor Behandlungsbeginn erforderlich sein [6, 7]. Diese Leistungen werden jeweils 1x pro Patient in Jahr 1 zum Ansatz gebracht.

Secukinumab⁵⁹

Gemäß Fachinformation sollte Secukinumab bei Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht angewendet werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist darüber hinaus vor Behandlungsbeginn eine Anti-Tuberkulose Therapie in Betracht zu ziehen [13]. Vor diesem Hintergrund wird der Test auf eine aktive und inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektion zum Ansatz gebracht. Diese Untersuchung ist als „Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen“ spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BSG) abzurechnen [25].

Der Tuberkulin-Hauttest wird in diesem Zusammenhang analog zum G-BA-Beschluss zu Secukinumab (Verfahrensnummer D167) aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität nicht zum Ansatz gebracht [26].

Ein weiterer Screening-Test ist die Röntgen-Thoraxaufnahme, die ebenfalls bei laut Fachinformation empfohlen wird [26].

⁵⁹ Secukinumab kommt sowohl für Teilpopulation A als auch für Teilpopulation B infrage. Behandlungsmodus, Verbrauch und Kosten sind in beiden Populationen identisch, lediglich die Anzahl der Patienten in der Population unterscheidet sich.

Phototherapie***Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs***

Bei der Phototherapie müssen sich Patienten vor Beginn der Behandlung und anschließend 1x pro Jahr einer Hautkrebsuntersuchung unterziehen. Demzufolge wird bei der Phototherapie 2x in Jahr 1 die Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs berücksichtigt.

Orale PUVA

Bei der oralen PUVA müssen sich zudem Patienten einer Urinkontrolle (3x pro Jahr), einem großen Blutbild (3x pro Jahr) sowie einer augenärztlichen Untersuchung (13x pro Jahr) unterziehen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation B***Adalimumab (Humira®)***

Gemäß Fachinformation sind Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab eingeleitet wird. Bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind verschiedene Untersuchungen erforderlich [9].

Eine serologische Stufendiagnostik besteht beispielsweise aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Zeigen beide ein negatives Ergebnis, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, liegt eine aktive HBV-Infektion vor [9].

Ähnlich wie bei Secukinumab wird der Test auf aktive und latente Tuberkulose angesetzt [25]. Gleiches gilt für die Röntgen-Thoraxaufnahme, die laut Fachinformation vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden sollte [26].

Etanercept (Enbrel®, Benepali® und Erelzi®)

Wie bei Adalimumab sind bei Etanercept zusätzlich notwendige Leistungen für das Testen auf das Vorliegen einer HBV-Infektion, der Tuberkulostest sowie die Röntgen-Thoraxaufnahme pro Patient einmalig in Jahr 1 anzusetzen [18, 19].

Infliximab (Remicade® und Inflectra®)

Da Infliximab wie Adalimumab und Etanercept zu den Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren zählt und daher über einen vergleichbaren Wirkmechanismus verfügt, fallen die identischen Leistungen und demnach Kosten in gleicher Höhe wie bei Adalimumab an.

Folglich entstehen in Jahr 1 zusätzliche Kosten für das Testen auf das Vorliegen einer HBV-Infektion, für das Testen auf eine aktive oder inaktive Tuberkuloseinfektion sowie für die Röntgen-Thoraxaufnahme [10].

Ustekinumab (Stelara®)

Den Angaben in der Fachinformation folgend, darf Ustekinumab (Stelara®) Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden. Daher sollten Patienten vor Behandlungsbeginn auf das Vorliegen einer Tuberkuloseinfektion hin untersucht werden [11]. Abrechnungsfähig ist dieser Test mit Hilfe der „Quantitativen Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen“ [25].

Alle weiteren in den Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien genannten Leistungen stellen keine zusätzlich notwendigen Leistungen im Sinne der Modulvorlage dar [9-11].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Vollständiges Blutbild	
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (GOP 32122)	1,10 €
Zuschlag auf GOP 32122 bei nachfolgender mikroskopischer Differenzierung (GOP 32123)	0,40 €
Überwachung der Nierenfunktion/ Harn	
Quantitative Bestimmung von Kreatinin (Jaffé-Methode) (GOP 32066)	0,25 €
Urinstatus: Orientierende Untersuchung (GOP 32030)	0,50 €
Mikroskopische Untersuchung des Harns auf morphologische Bestandteile (Harnsediment) (GOP 32031)	0,25 €
Harnsäure (GOP 32064)	0,25 €
Harnstoff (GOP 32065)	0,25 €
Leberfunktionstests	
GOT (GOP 32069)	0,25 €
GPT (GOP 32070)	0,25 €
Gamma-GT (GOP 32071)	0,25 €
Alkalische Phosphase (GOP 32068)	0,25 €
Bilirubin gesamt (GOP 32058)	0,25 €
Serumglukose	
Quantitative Bestimmung von Glukose (GOP 32057)	0,25 €
Serumlipide	
Quantitative Bestimmung von Cholesterin gesamt (GOP 32060)	0,25 €
Quantitative Bestimmung von HDL-Cholesterin (GOP 32061)	0,25 €
Quantitative Bestimmung von LDL-Cholesterin (GOP 32062)	0,25 €
Quantitative Bestimmung von humanen Proteinen	
Albumin (GOP 32435)	3,40 €
Elektrolyte	
Kalium (GOP 32081)	0,25 €
Calcium (GOP 32082)	0,25 €
Natrium (GOP 32083)	0,25 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Chlorid (GOP 32084)	0,25 €
Eisen (GOP 32085)	0,25 €
Magnesium (GOP 32248)	1,40 €
Hautkrebssuntersuchung	
Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (GOP 01745)	22,53 €
Augenärztliche Untersuchung	
Fluoreszenzangiographische Untersuchung (GOP 06331)	46,02 €
Augenhintergrunduntersuchung (Binokulare Untersuchung des gesamten Augenhintergrundes in Mydriasis) (GOP 06333)	5,37 €
Hepatitis-Serologie	
Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) (GOP 32781)	5,50 €
HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA (GOP 32823)	89,50 €
Test auf latente und aktive Tuberkulose	
Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (Test auf latente und aktive Tuberkulose) (GOP 32670)	58,00 €
Röntgen-Thoraxaufnahme	
Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane (2 Ebenen) (GOP 34241)	16,01 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten der ärztlichen Leistungen gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) wurden im Juli 2017 der Online-Version des EBM-Katalogs (3. Quartal 2017) entnommen [25].

Teilpopulation A***Vollständiges Blutbild***

Die Überprüfung des Blutstatus kann mit Hilfe der GOP 32122 abgerechnet werden. Obligate Leistungsinhalte sind die Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Leukozytenzählung, Thrombozytenzählung sowie die mechanisierte Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten [25].

Die mechanisierte Zählung der Retikulozyten sowie die Bestimmung weiterer hämatologischer Kenngrößen zählen zu den fakultativen Leistungsinhalten dieser Gebührenordnungsposition [25].

Mit Hilfe der GOP 32123 kann zudem ein Zuschlag auf die GOP 32122 erfolgen, wenn anschließend eine mikroskopische Differenzierung und Beurteilung aller korpuskulären Bestandteile des gefärbten Blutausriches erfolgt [25].

Überwachung der Nierenfunktion

Die bei den Therapien der Teilpopulation A vorgegebenen Leistungen zur Überwachung der Nierenfunktion sind ebenfalls über den EBM abrechnungsfähig. Die quantitative Bestimmung von Harnstoff und Kreatinin kann über die beiden Ziffern GOP 32065 und GOP 32066 (Jaffé-Methode) abgerechnet werden [25].

Urinuntersuchungen können über einen Test des Urinstatus (GOP 32030) oder eine mikroskopische Untersuchung des Harns auf morphologische Bestandteile (GOP 32031) nachgewiesen werden [25].

Harnsäure und Harnstoff können über die Gebührenordnungspositionen 32064 und 32065 abgerechnet werden [25].

Leberfunktionstests

Die Leberfunktion wird regelhaft mit Hilfe der Laborparameter Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-GT, Alkalischer Phosphatase (AP) und gegebenenfalls Bilirubin gesamt durchgeführt und entsprechend der Ziffern GOP 32058 und GOP 32068 bis GOP 32071 im ambulanten Bereich zu Lasten der GKV abgerechnet [25].

Serumglukose

Die quantitative Bestimmung von Glukose ist im ambulanten Bereich über den EBM mit der Ziffer GOP 32057 abrechnungsfähig [25].

Serumlipide

Cholesterin kann mit Hilfe von Untersuchungen auf Cholesterin gesamt (GOP 32060), HDL-Cholesterin (GOP 32061) und LDL-Cholesterin (GOP 32062) quantitativ bestimmt und über den EBM entsprechend abgerechnet werden [25].

Quantitative Bestimmung von humanen Proteinen

Die bei der Behandlung mit Methotrexat vorgesehene Untersuchung des Serumalbumins kann mit Hilfe der GOP 32435 abgerechnet werden [25].

Elektrolyte

Die Elektrolyte Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid und Eisen sind über die GOPs 32081 bis 32085 abrechenbar, während Magnesium über die Ziffer 32248 abgebildet ist [25].

Augenärztliche Untersuchungen

Im Rahmen der bei der oralen PUVA erforderlichen Augenuntersuchungen stehen dem Ophthalmologen neben den Leistungen, die bereits in der Grundpauschale enthalten sind, die Fluoreszenzangiographische Untersuchung (GOP 06331) und die Binokulare Untersuchung des gesamten Augenhintergrundes (GOP 06333) zur Verfügung [25].

Teilpopulation B**Diagnostik zum Vorliegen einer HBV-Infektion**

Im Rahmen der serologischen Stufendiagnostik auf das Vorliegen einer HBV-Infektion sind die GOP 32781 „Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg)“, die GOP 32617 „HBs-Antikörper“, die GOP 32614 „HBs-Antikörper“ sowie GOP 32823 „Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA“ abrechnungsfähig. Die Kosten belaufen sich insgesamt auf 106,40 Euro [25].

Diagnostik zum Vorliegen einer Tuberkuloseinfektion

Der Test auf aktive bzw. inaktive Tuberkulose ist innerhalb des EBM mit Hilfe der GOP 32670 abgebildet und aktuell mit Kosten in Höhe von 58,00 Euro angegeben [25].

Röntgen-Thoraxaufnahme

Die Röntgen-Thoraxaufnahme ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab über die GOP 34241 „Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane“ abrechnungsfähig. Die Kosten pro Leistung sind mit 16,01 Euro ausgewiesen [25].

Alle zusätzlichen GKV-Leistungen der Teilpopulation B fallen vor Therapiebeginn und damit nur in Jahr 1 an. Bei Secukinumab fallen der Test auf Tuberkulose und Röntgen-Thoraxaufnahme sowohl in Teilpopulation A als auch in Teilpopulation B an.

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-3 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-4 (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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatz- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dimethylfumarat (Skilarence®) <i>Magensaftre- sistente Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	Vollständiges Blutbild		
		Vollständiger Blutstatus	J1: 5,50 € J2: 4,40 €	J1: 287.100 € – 1.289.200 € J2: 229.680 € – 1.031.360 €
		Zuschlag auf GOP 32122	J1: 2,00 € J2: 1,60 €	J1: 104.400 € – 468.800 € J2: 83.520 € – 375.040 €
		Überwachung der Nierenfunktion		
		Kreatinin-Clearance	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 65.250 € – 293.000 € J2: 52.200 € – 234.400 €
		Harnstoff	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 65.250 € – 293.000 € J2: 52.200 € – 234.400 €
		Urinstatus	J1: 2,50 € J2: 2,00 €	J1: 130.500 € – 586.000 € J2: 104.400 € – 468.800 €
		Leberfunktionstests		
		GOT	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 65.250 € – 293.000 € J2: 52.200 € – 234.400 €
		GPT	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 65.250 € – 293.000 € J2: 52.200 € – 234.400 €
		Gamma-GT	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 65.250 € – 293.000 € J2: 52.200 € – 234.400 €
		AP	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 65.250 € – 293.000 € J2: 52.200 € – 234.400 €
Summe Skilarence®			J1: 17,50 € J2: 14,00 €	J1: 913.500 € – 4.102.000 € J2: 730.800 € – 3.281.600 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation A				
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®) <i>Magensaftre- sistente Tabletten</i>	Teilpopulation A	Vollständiges Blutbild		
		Vollständiger Blutstatus	J1: 15,40 € J2: 14,30 €	J1: 304.920 € – 2.114.420 € J2: 283.140 € – 1.963.390 €
		Zuschlag auf GOP 32122	J1: 5,60 € J2: 5,20 €	J1: 110.880 € – 768.880 € J2: 102.960 € – 713.960 €

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
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Teilpopulation A	Leberfunktionstests		
		GOT	J1: 3,50 € J2: 3,25 €	J1: 69.300 € – 480.550 € J2: 64.350 € – 446.225 €
		GPT	J1: 3,50 € J2: 3,25 €	J1: 69.300 € – 480.550 € J2: 64.350 € – 446.225 €
		Gamma-GT	J1: 3,50 € J2: 3,25 €	J1: 69.300 € – 480.550 € J2: 64.350 € – 446.225 €
		AP	J1: 3,50 € J2: 3,25 €	J1: 69.300 € – 480.550 € J2: 64.350 € – 446.225 €
		Überwachung der Nierenfunktion		
		Kreatinin-Clearance	J1: 3,50 € J2: 3,25 €	J1: 69.300 € – 480.550 € J2: 64.350 € – 446.225 €
		Protein im Urin		
		Serumalbumin	J1: 47,60 € J2: 44,20 €	J1: 924.480 € – 6.535.480 € J2: 875.160 € – 6.048.660 €
		Glukose im Urin		
		Glukose	J1: 3,50 € J2: 3,25 €	J1: 69.300 € – 480.550 € J2: 64.350 € – 446.225 €
		Harnsediment		
		Harnsediment	J1: 3,50 € J2: 3,25 €	J1: 69.300 € – 480.550 € J2: 64.350 € – 446.225 €
Summe Fumaderm® initial und Fumaderm®			J1: 93,10 € J2: 86,45 €	1.843.380 € – 12.782.630 € 1.711.710 € – 11.869.585 €
Ciclosporin ⁶⁰ (z.B. Sandimmun Optoral®) <i>Weichkapseln</i>	Teilpopulation A	Überwachung der Nierenfunktion		
		Kreatinin-Clearance	J1: 3,50 € J2: 3,25 €	J1: 69.300 € – 480.550 € J2: 64.350 € – 446.225 €
		Leberfunktionstests		
		GOT	J1: 3,25 € J2: 3,00 €	J1: 64.350 € – 446.225 € J2: 59.400 € – 411.900 €

⁶⁰ Ciclosporin ist nur zur Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten zugelassen, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatz- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ciclosporin (z.B. Sandimmun Optoral®) <i>Weichkapseln</i>	Teilpopulation A	GPT	J1: 3,25 € J2: 3,00 €	J1: 64.350 € – 446.225 € J2: 59.400 € – 411.900 €
		Gamma-GT	J1: 3,25 € J2: 3,00 €	J1: 64.350 € – 446.225 € J2: 59.400 € – 411.900 €
		AP	J1: 3,25 € J2: 3,00 €	J1: 64.350 € – 446.225 € J2: 59.400 € – 411.900 €
		Serumlipide		
		Cholesterin gesamt	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 24.750 € – 171.625 € J2: 19.800 € – 137.300 €
		HDL-Cholesterin	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 24.750 € – 171.625 € J2: 19.800 € – 137.300 €
		LDL-Cholesterin	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 24.750 € – 171.625 € J2: 19.800 € – 137.300 €
		Sonstiges		
		Kalium	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 24.750 € – 171.625 € J2: 19.800 € – 137.300 €
		Magnesium	J1: 7,00 € J2: 5,60 €	J1: 138.600 € – 961.100 € J2: 110.880 € – 768.880 €
		Harnsäure	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 24.750 € – 171.625 € J2: 19.800 € – 137.300 €
Summe Ciclosporin (z.B. Sandimmun Optoral®)			J1: 29,75 € J2: 25,85 €	J1: 589.050 € – 4.084.675 € J2: 511.830 € – 3.549.205 €
Methotrexat oral und subkutan ⁶¹ <i>Tabletten und Fertigspritzen</i>	Teilpopulation A	Vollständiges Blutbild		
		Vollständiger Blutstatus	J1: 15,40 € J2: 13,20 €	J1: 304.920 € – 2.114.420 € J2: 261.360 € – 1.812.362 €
		Zuschlag auf GOP 32122	J1: 5,60 € J2: 4,80 €	J1: 110.880 € – 768.880 € J2: 95.040 € – 659.040 €
		Leberfunktionstests		
		GOT	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 24.750 € – 171.625 € J2: 19.800 € – 137.300 €

⁶¹ Methotrexat ist nur für schwere bzw. schwerste Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

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 oral und subkutan <i>Tabletten und Fertigspritzen</i>	Teilpopulation A	GPT	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 24.750 € – 171.625 € J2: 19.800 € – 137.300 €
		Gamma-GT	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 24.750 € – 171.625 € J2: 19.800 € – 137.300 €
		AP	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 24.750 € – 171.625 € J2: 19.800 € – 137.300 €
		Bilirubin gesamt	J1: 1,25 € J2: 1,00 €	J1: 24.750 € – 171.625 € J2: 19.800 € – 137.300 €
		Überwachung der Nierenfunktion		
		Kreatinin-Clearance	J1: 0,75 € J2: 0 €	J1: 14.850 € – 102.975 € J2: 0 €
		Harnstoff	J1: 0,75 € J2: 0 €	J1: 14.850 € – 102.975 € J2: 0 €
		Urinstatus	J1: 2,00 € J2: 2,00 €	J1: 39.600 € – 274.600 € J1: 39.600 € – 274.600 €
		Elektrolyte		
		Kalium	J1: 0,75 € J2: 0 €	J1: 14.850 € – 102.975 € J2: 0 €
		Calcium	J1: 0,75 € J2: 0 €	J1: 14.850 € – 102.975 € J2: 0 €
		Natrium	J1: 0,75 € J2: 0 €	J1: 14.850 € – 102.975 € J2: 0 €
		Chlorid	J1: 0,75 € J2: 0 €	J1: 14.850 € – 102.975 € J2: 0 €
		Eisen	J1: 0,75 € J2: 0 €	J1: 14.850 € – 102.975 € J2: 0 €
		Magnesium	J1: 4,20 € J2: 0 €	J1: 83.160 € – 576.660 € J2: 0 €
		Quantitative Bestimmung von humanem Protein		
		Albumin	J1: 3,40 € J2: 0 €	J1: 67.320 € – 466.820 € J2: 0 €
		Hepatitis-Serologie		
		Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	J1: 5,50 € J2: 0 €	J1: 108.900 € – 755.152 € J2: 0 €

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 oral und subkutan <i>Tabletten und Fertigspritzen</i>	Teilpopulation A	HBs-Antikörper	J1: 5,50 € J2: 0 €	J1: 108.900 € – 755.152 € J2: 0 €
		HBc-Antikörper	J1: 5,90 € J2: 0 €	J1: 116.820 € – 810.070 € J2: 0 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme		
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	J1: 16,01 € J2: 0 €	J1: 316.998 € – 2.198.175 € J2: 0 €
Summe Methotrexat oral und subkutan			J1: 75,01 € J2: 25,00 €	1.485.198 € – 10.298.873 € 495.000 € – 3.432.500 €
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation A	Test auf latente und aktive Tuberkulose		
		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen	J1: 58,00 € J2: 0 €	J1: 1.148.400 € – 7.963.400 € J2: 0 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme		
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	J1: 16,01 € J2: 0 €	J1: 316.998 € – 2.198.175 € J2: 0 €
Summe Secukinumab (Cosentyx®)			J1: 74,01 € J2: 0 €	1.465.398 € – 10.161.573 € 0 €
Phototherapie (zur Induktionstherapie ⁶²) – Kosten entstehen nur in Jahr 1				
Orale PUVA Verfahren	Teilpopulation A	Hautkrebsuntersuchung	J1: 45,06 €	J1: 892.188 € – 6.186.738 €
		Urinkontrolle	J1: 1,50 €	J1: 29.700 € – 205.950 €
		Vollständiges Blutbild		
		Vollständiger Blutstatus	J1: 3,30 €	J1: 65.340 € – 453.090 €
		Zuschlag auf GOP 32122	J1: 1,20 €	J1: 23.760 € – 164.760 €

⁶² Die Entstehung kutaner Malignome und die vorzeitige Hautalterung korreliert mit der kumulativen Strahlungsdosis. Gemäß der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris wird daher der Einsatz von PUVA und UV-B als Induktions- und nicht als Dauertherapie empfohlen [3].

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatz- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Orale PUVA Verfahren	Teilpopulation A	Augenärztliche Untersuchung		
		Fluoreszenz- angiographische Untersuchung (GOP 06331)	J1: 598,26 €	11.845.548 € – 82.141.098 €
		Augenhinter- grunduntersuchung (GOP 06333)	J1: 69,81 €	1.382.238 € – 9.584.913 €
Summe Orale PUVA			J1: 719,13 €	14.238.774 € – 98.736.549 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation B				
Adalimumab (Humira®) Injektionslösung im vorgefüllten Pen	Teilpopulation B	Hepatitis-Serologie		
		Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	J1: 5,50 € J2: 0 €	J1: 178.200 € – 534.050 € J2: 0 €
		HBs-Antikörper	J1: 5,50 € J2: 0 €	J1: 178.200 € – 534.050 € J2: 0 €
		HBc-Antikörper	J1: 5,90 € J2: 0 €	J1: 191.160 € – 572.890 € J2: 0 €
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus- DNA oder Hepatitis C- Virus-RNA	J1: 89,50 € J2: 0 €	J1: 2.899.800 € – 8.690.450 € J2: 0 €
		Test auf latente und aktive Tuberkulose		
		Quantitative Bestimmung einer in- vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex- vivo Stimulation mit Antigenen	J1: 58,00 € J2: 0 €	J1: 1.879.200 € – 5.631.800 € J2: 0 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme		
		Röntgenübersichts- aufnahmen der Brustorgane	J1: 16,01 € J2: 0 €	J1: 518.724 € – 1.554.571 € J2: 0 €
Summe Adalimumab (Humira®)			J1: 180,41 € J2: 0 €	5.845.284 € – 17.517.811 € 0 €

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
Etanercept (Enbrel [®] , Benepali [®] , Erelzi [®]) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation B	Hepatitis-Serologie		
		Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	J1: 5,50 € J2: 0 €	J1: 178.200 € – 534.050 € J2: 0 €
		HBs-Antikörper	J1: 5,50 € J2: 0 €	J1: 178.200 € – 534.050 € J2: 0 €
		HBc-Antikörper	J1: 5,90 € J2: 0 €	J1: 191.160 € – 572.890 € J2: 0 €
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	J1: 89,50 € J2: 0 €	J1: 2.899.800 € – 8.690.450 € J2: 0 €
		Test auf latente und aktive Tuberkulose		
		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen	J1: 58,00 € J2: 0 €	J1: 1.879.200 € – 5.631.800 € J2: 0 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme		
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	J1: 16,01 € J2: 0 €	J1: 518.724 € – 1.554.571 € J2: 0 €
Summe Etanercept (Enbrel[®], Benepali[®] und Erelzi[®])			J1: 180,41 € J2: 0 €	5.845.284 € – 17.517.811 € 0 €
Infliximab (Remicade [®] und Inflectra [®]) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	Teilpopulation B	Hepatitis-Serologie		
		Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	J1: 5,50 € J2: 0 €	J1: 178.200 € – 534.050 € J2: 0 €
		HBs-Antikörper	J1: 5,50 € J2: 0 €	J1: 178.200 € – 534.050 € J2: 0 €
		HBc-Antikörper	J1: 5,90 € J2: 0 €	J1: 191.160 € – 572.890 € J2: 0 €
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	J1: 89,50 € J2: 0 €	J1: 2.899.800 € – 8.690.450 € J2: 0 €

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
Infliximab (Remicade® und Inflectra®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	Teilpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose		
		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen	J1: 58,00 € J2: 0 €	J1: 1.879.200 € – 5.631.800 € J2: 0 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme		
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	J1: 16,01 € J2: 0 €	J1: 518.724 € – 1.554.571 € J2: 0 €
Summe Infliximab (Remicade® und Inflectra®)			J1: 180,41 € J2: 0 €	5.845.284 € – 17.517.811 € 0 €
Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose		
		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen	J1: 58,00 € J2: 0 €	J1: 1.879.200 € – 5.631.800 € J2: 0 €
	Summe Ustekinumab (Stelara®)			J1: 58,00 € J2: 0 €
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigen</i>	Teilpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose		
		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen	J1: 58,00 € J2: 0 €	J1: 1.879.200 € – 5.631.800 € J2: 0 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme		
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	J1: 16,01 € J2: 0 €	J1: 518.724 € – 1.554.571 € J2: 0 €
Summe Secukinumab (Cosentyx®)			J1: 74,01 € J2: 0 €	2.397.924 € – 7.186.371 € 0 €

Sonstige GKV-Leistungen

Wie bereits unter den Vorbetrachtungen erwähnt, treffen der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband (DAV) Vereinbarungen über die Preisbildung für Stoffe und

Zubereitungen aus Stoffen. Konkret regelt der Vertrag die Bildung der Preise nach §§ 4 und 5 AMPreisV für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die in Apotheken angefertigt oder in unverändertem Zustand umgefüllt, abgefüllt, abgepackt oder gekennzeichnet werden und deren Abgabe nach § 43 Abs. 1 den Apotheken vorbehalten ist [27].

Gemäß dieser sogenannten Hilfstaxe sind Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung durch die Apotheke im Rahmen der intravenösen Anwendung von Infliximab (Remicade® und Inflectra®) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abrechnungsfähig. Pro applikationsfertiger Einheit ist die Abrechnung von maximal 81,00 Euro möglich (parenterale Lösung mit monoklonalen Antikörpern) [28]. Die daraus resultierenden zusätzlichen Kosten pro Jahr zeigt Tabelle 3-15:

Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen gemäß der Hilfstaxe

Sonstige GKV-Leistungen				
Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Tag	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie				
Infliximab (Remicade® und Inflectra®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	max. 81,00 €	1	8,75	max. 708,75 €
Jahr 2: Erhaltungstherapie				
Infliximab (Remicade® und Inflectra®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	max. 81,00 €	1	6,5	max. 526,50 €

Diese Kosten werden als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt, aus den unter den Vorbetrachtungen beschriebenen Gründen jedoch nicht zu den Jahrestherapiekosten hinzugerechnet (vgl. Nutzenbewertung zu Secukinumab (Cosentyx®) – Verfahrensnummer D167 [2]).

Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass auch außerhalb der Apotheke Infusionskosten bei der intravenösen Anwendung von Infliximab entstehen können, wenn die entsprechende Lösung nicht in der Apotheke, sondern in einer ambulanten Praxis hergestellt wird. Aufgrund der fehlenden Informationen über die Häufigkeit einer solchen innerhalb einer ambulanten Praxis durchgeführten Herstellung wird allerdings auf den Ansatz dieser Infusionskosten verzichtet.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die gegebenenfalls durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehenden Zusatzkosten.

Tabelle 3-16: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dimethylfumarat (Skilarence®) Magensaftresistente Tabletten	Gesamte Zielpopulation *	Jahr 1: Initialtherapie mit 30 mg		
		102,02 €	17,50 €	119,52 €
		Jahr 1: Therapie mit 120 mg (Woche 4 bis 9) ⁶³		
		393,76 €	17,50 €	411,26 €
		Jahr 1: Therapie mit 30 mg oder 120 mg (ab Woche 10)		
		733,57 € - 4.853,74 €	17,50 €	751,07 € – 4.871,24 €
		Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie gesamt		
		1.229,35 € – 5.349,52 €	17,50 €	1.246,85 € – 5.367,02 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie (Fachinformation)		
		886,60 € – 5.866,28 €	14,00 €	900,60 € – 5.880,28 €
		Durchschnittswert: 3,0 Tabletten pro Tag (AVR)		
		2.933,14 €	14,00 €	2.947,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation A				
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®) Magensaftresistente Tabletten	Teilpopulation A	Jahr 1: Initialtherapie mit 30 mg		
		102,32 €	93,10 €	195,42 €
		Jahr 1: Therapie mit 120 mg (Woche 4 bis Woche 9 + 1 Tablette à 120 mg in Woche 3)		
		404,42 €	93,10 €	497,52 €
		Jahr 1: Therapie mit 120 mg (ab Woche 10)		
		825,25 € – 4.951,47 €	93,10 €	918,35 € – 5.044,57 €
		Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie gesamt		
		1.331,99 € – 5.458,21 €	93,10 €	1.425,09 € – 5.551,31 €

⁶³ Hier wird davon ausgegangen, dass der Patient das komplette Titrationsschema zwischen Woche 4 und Woche 9 durchläuft. Dies ist eine Annahme im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung und schließt nicht aus, dass die Dosierung patientenindividuell unterschiedlich verlaufen kann.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Fumarsäureester (Fumaderm [®] initial und Fumaderm [®]) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Teilpopulation A	Jahr 2: Erhaltungstherapie (Fachinformation)		
		997,40 € – 5.984,39 €	86,45 €	1.083,85 € – 6.070,84 €
		Durchschnittswert: 3,0 Tabletten pro Tag (AVR)		
		2.992,20 €	86,45 €	3.078,65 €
Ciclosporin ⁶⁴ (z.B. Sandimmun [®] Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		2.875,76 € – 5.424,52 €	29,75 €	2.905,51 € – 5.454,27 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		2.875,76 € – 5.424,52 €	25,85 €	2.901,61 € – 5.450,37 €
Methotrexat oral ⁶⁵ (z.B. METEX [®] , MTX Hexal [®]) <i>Tabletten</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		55,40 € – 193,82 €	75,01 €	130,41 € – 268,83 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		54,86 € – 193,02 €	25,00 €	79,86 € – 218,02 €
Methotrexat subkutan ⁶⁶ (z.B. LANTAREL [®]) <i>Fertigspritzen</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		696,00 € – 1.999,85 €	75,01 €	771,01 € – 2.074,86 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		695,46 € – 1.999,05 €	25,00 €	720,46 € – 2.024,05 €
Secukinumab (Cosentyx [®]) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Startdosen und Erhaltungstherapie		
		28.138,99 €	74,01 €	28.213,00 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		21.104,24 €	0 €	21.104,24 €

⁶⁴ Ciclosporin ist nur zur Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten zugelassen, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.

⁶⁵ Methotrexat ist in der oralen Anwendung gemäß Referenztext nur für schwerste Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

⁶⁶ Methotrexat ist in der subkutanen Anwendung nur für schwere Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Phototherapie (zur Induktionstherapie ⁶⁷) ⁶⁸				
Orale PUVA Verfahren	Teilpopulation A	Jahr 1: Induktionstherapie		
		Patientenindividuell unterschiedlich	719,13 €	Patientenindividuell unterschiedlich
		Jahr 2		
		0 €	0 €	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation B				
Adalimumab (Humira®) Injektionslösung im vorgefüllten Pen	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		23.025,80 €	180,41 €	23.206,21 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		21.381,10 €	0 €	21.381,10 €
Etanercept (Enbrel®) Injektionslösung in einem Fertigpen	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		21.381,10 € – 26.315,20 €	180,41 €	21.561,51 € – 26.495,61 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		21.381,10 €	0 €	21.381,10 €
Etanercept (Benepali® und Erelzi®) Fertigpen mit Injektionslösung	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		17.295,20 € – 21.286,40 €	180,41 €	17.475,61 € – 21.466,81 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		17.295,20 €	0 €	17.295,20 €
Infliximab (Remicade®) Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		30.503,90 €	180,41 €	30.684,31 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		22.660,04 €	0 €	22.660,04 €
Infliximab (Inflectra®) Pulver zur Herstellung eines	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		23.349,13 €	180,41 €	23.529,54 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		

⁶⁷ Die Entstehung kutaner Malignome und die vorzeitige Hautalterung korreliert mit der kumulativen Strahlungs-dosis. Gemäß der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris wird daher der Einsatz von PUVA und UV-B als Induktions- und nicht als Dauertherapie empfohlen [3].

⁶⁸ Alle verfügbaren Packungen von Meladinine® wurden zum 15.09.2017 außer Vertrieb gesetzt. Somit ist in Deutschland kein Fertigarzneimittel mehr für die PUVA verfügbar.

Infusionslösungs-konzentrates		17.345,07 €	0 €	17.345,07 €
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie		
		28.416,84 €	58,00 €	28.474,84 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		20.523,27 €	0 €	20.523,27 €
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Startdosen und Erhaltungstherapie		
		28.138,99 €	74,01 €	28.213,00 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie		
		21.104,24 €	0 €	21.104,24 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-4) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: 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			
Dimethylfumarat (Skilarence®) Magensaftresistente Tabletten	Teilpopulation A	Jahr 1: Initialtherapie mit 30 mg	
		119,52 €	2.366.496 € – 16.410.096 €
		Jahr 1: Therapie mit 120 mg (Woche 4 bis 9)	
		411,26 €	8.142.948 € – 56.465.998 €
		Jahr 1: Therapie mit 30 mg oder 120 mg (ab Woche 10)	
		751,07 € – 4.871,24 €	14.871.186 € – 668.821.252 €
		Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie gesamt	
		1.246,85 € – 5.367,02 €	24.687.630 € – 736.891.846 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		900,60 € – 5.880,28 €	17.831.880 € – 807.362.444 €
		Durchschnittswert: 3,0 Tabletten pro Tag (AVR)	
		2.947,14 €	58.353.372 € – 404.642.322 €
	Teilpopulation B	Jahr 1: Initialtherapie mit 30 mg	
		119,52 €	3.872.448 € – 11.605.392 €
		Jahr 1: Therapie mit 120 mg (Woche 4 bis 9)	
		411,26 €	13.324.824 € – 39.933.346 €
		Jahr 1: Therapie mit 30 mg oder 120 mg (ab Woche 10)	
		751,07 € – 4.871,24 €	24.334.668 € – 472.997.404 €
		Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie gesamt	
		1.246,85 € – 5.367,02 €	40.397.940 € – 521.137.642 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		900,60 € – 5.880,28 €	29.179.440 € – 570.975.188 €
		Durchschnittswert: 3,0 Tabletten pro Tag (AVR)	
		2.947,14 €	95.487.336 € – 286.167.294 €
	Gesamte Zielpopulation	Jahr 1: Initialtherapie mit 30 mg	
		119,52 €	6.238.944 € – 28.015.488 €
		Jahr 1: Therapie mit 120 mg (Woche 4 bis 9)	
		411,26 €	21.467.772 € – 96.399.344 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Dimethylfumarat (Skilarence®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	Jahr 1: Therapie mit 30 mg oder 120 mg (ab Woche 10)	
		751,07 € – 4.871,24 €	39.205.854 € – 1.141.818.656 €
		Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie gesamt	
		1.246,85 € – 5.367,02 €	65.085.570 € – 1.258.029.488 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		900,60 € – 5.880,28 €	47.011.320 € – 1.378.337.632 €
		Durchschnittswert: 3,0 Tabletten pro Tag (AVR)	
		2.947,14 €	153.840.708 € – 690.809.616 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation A			
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Initialtherapie mit 30 mg	
		195,42 €	3.869.316 € – 26.831.166 €
		Jahr 1: Therapie mit 120 mg (Woche 4 bis Woche 9 + 1 Tablette à 120 mg in Woche 3)	
		497,52 €	9.850.991 € – 68.310.155 €
		Jahr 1: Therapie mit 120 mg (ab Woche 10)	
		918,35 € – 5.044,57 €	18.183.330 € – 692.619.461 €
		Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie gesamt	
		1.425,09 € – 5.551,31 €	28.216.782 € – 762.194.863 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		1.083,85 € – 6.070,84 €	21.460.230 € – 833.526.332 €
		Durchschnittswert: 3,0 Tabletten pro Tag (AVR)	
		3.078,65 €	60.957.270 € – 422.698.645 €
Ciclosporin ⁶⁹ (z.B. Sandimmun Optoral®) <i>Weichkapseln</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
		2.905,51 € – 5.454,27 €	57.529.098 € – 748.871.271 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		2.901,61 € – 5.450,37 €	57.451.878 € – 748.335.801 €

⁶⁹ Ciclosporin ist nur zur Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten zugelassen, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Methotrexat oral ⁷⁰ (z.B. METEX [®] , MTX Hexal [®]) <i>Tabletten</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
		130,41 € – 268,83 €	2.582.118 € – 36.910.359 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		79,86 € – 218,02 €	1.581.228 € – 29.934.146 €
Methotrexat subkutan ⁷¹ (z.B. LANTAREL [®]) <i>Fertigspritzen</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
		771,01 € – 2.074,86 €	15.265.998 € – 284.878.278 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		720,46 € – 2.024,05 €	14.265.108 € – 277.902.065 €
Secukinumab (Cosentyx [®]) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Startdosen und Erhaltungstherapie	
		28.213,00 €	558.617.400 € – 3.873.644.900 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		21.104,24 €	417.863.952 € – 2.897.612.152 €
Phototherapie (zur Induktionstherapie ⁷²) ⁷³			
Orale PUVA Verfahren	Teilpopulation A	Jahr 1: Induktionstherapie	
		Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
		Jahr 2	
		0 €	0 €

⁷⁰ Methotrexat ist in der oralen Anwendung gemäß Referenztext nur für schwere Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

⁷¹ Methotrexat ist in der subkutanen Anwendung nur für schwere Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

⁷² Die Entstehung kutaner Malignome und die vorzeitige Hautalterung korrelieren mit der kumulativen Strahlungsdosis. Gemäß der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris wird daher der Einsatz von PUVA als Induktions- und nicht als Dauertherapie empfohlen [3].

⁷³ Alle verfügbaren Packungen von Meladinine[®] wurden zum 15.09.2017 außer Vertrieb gesetzt. Somit ist in Deutschland kein Fertigarzneimittel mehr für die PUVA verfügbar.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilpopulation B			
Adalimumab (Humira [®]) <i>Injektionslösung im vorgefüllten Pen</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
		23.206,21 €	751.881.204 € – 2.253.332.991 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		21.381,10 €	692.747.640 € – 2.076.104.810 €
Etanercept ⁷⁴ (Enbrel [®]) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
		21.561,51 € – 26.495,61 €	698.592.924 € – 2.572.723.731 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		21.381,10 €	692.747.640 € – 2.076.104.810 €
Etanercept ⁷⁴ (Benepali [®] und Erelzi [®]) <i>Fertigpen mit Injektionslösung</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
		17.475,61 € – 21.466,81 €	566.209.764 € – 2.084.427.251 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		17.295,20 €	560.364.480 € – 1.679.363.920 €
Infliximab (Remicade [®]) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungs-konzentrates</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
		30.684,31 €	994.171.644 € – 2.979.446.501 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		22.660,04 €	734.185.296 € – 2.200.289.884 €
Infliximab (Inflectra [®]) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungs-konzentrates</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
		23.529,54 €	762.357.096 € – 2.284.718.334 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		17.345,07 €	561.980.268 € – 1.684.206.297 €

⁷⁴ Die Position von Almirall bezüglich der Berücksichtigung von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie wird in Abschnitt 3.1.2 erläutert.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilpopulation B	Jahr 1: Initial- und Erhaltungstherapie	
		28.474,84 €	922.584.816 € – 2.764.906.964 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		20.523,27 €	664.953.948 € – 1.992.809.517 €
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilpopulation A	Jahr 1: Startdosen und Erhaltungstherapie	
		28.213,00 €	914.101.200 € – 2.739.482.300 €
		Jahr 2: Erhaltungstherapie	
		21.104,24 €	683.777.376 € – 2.049.221.704 €

Hinweis: Für den Wirkstoff Dimethylfumarat liegt bereits eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tecfidera® in der Indikation Multiple Sklerose vor (Verfahrensnummer D-100). Gemäß § 130b SGB V Absatz 1 wurde mit Wirkung zum 15.05.2015 ein Erstattungsbetrag vereinbart. Laut § 130b SGB V Absatz 3a „gilt der nach Absatz 1 vereinbarte Erstattungsbetrag [...] für alle Arzneimittel mit dem gleichen neuen Wirkstoff, die ab dem 1. Januar 2011 in Verkehr gebracht worden sind“.

Skilarence® zeigt im Vergleich zu Tecfidera® ein deutlich niedrigeres Preisniveau. So unterscheiden sich die Kosten pro Milligramm um etwa 74% (Skilarence® 4,02 €/mg vs. Tecfidera® 15,28 €/mg; GKV-Perspektive, Kosten pro mg in Bezug auf die jeweils größten Packungen).

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.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Skilarence® weist mit Dimethylfumarat die gleiche Wirkkomponente wie das bereits 1994 zugelassene Fumarsäureester-haltige Präparat Fumaderm® auf; es wird somit auf ein bestehendes, langjährig erfolgreiches Wirkprinzip zurückgegriffen. Skilarence® ist eine Weiterentwicklung der Fumarsäureester-Therapie. Erstmals steht ein Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zur Verfügung, das die entscheidende Fumarsäureesterkomponente (Dimethylfumarat) als alleinigen Wirkstoff enthält. Diese Weiterentwicklung ist jedoch nicht mit höheren Kosten verbunden; Dimethylfumarat (Skilarence®) ist im Vergleich zu Fumaderm® eine wirtschaftlichere Behandlungsalternative (vgl. Abschnitt 3.3.5).

In den letzten Jahren hat sich das Ordnungsverhalten der Ärzte bezüglich Fumaderm® wenig geändert (vgl. Tabelle 3-18); dies wird unter Berücksichtigung der Arzneiverordnungsberichte aus den Jahren 2012 bis 2016 deutlich [22, 29-32].

Tabelle 3-18: Verordnungen (DDD in Mio.) von Fumaderm® in Deutschland

	2011	2012	2013	2014	2015
Verordnete DDD (Mio.)	5,4	5,9	6,0	5,8	5,6
Quelle: AVR 2012-2016 [22, 29-32]					

Aufgrund des stabilen Marktes kann davon ausgegangen werden, dass keine Marktausweitung durch eine Therapieumstellung auf Dimethylfumarat (Skilarence®) stattfindet. Vielmehr werden die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung durch den Einsatz von Skilarence® in der Fumarsäureestertherapie durch die geringeren Arzneimittelkosten und die geringeren zusätzlichen GKV-Kosten reduziert (siehe Tabelle 3-16).

Der Arzneiverordnungs-Report 2016 weist eine DDD von Fumaderm mit 645 mg aus, was einen Verbrauch von 3 Tabletten Fumaderm entspricht (hier bezogen auf die Mengenangaben aller Fumaratsalze) [22]. Bei einer Verordnung von 5,6 Mio. DDD in 2015 ergibt sich eine Patientenzahl von rund 15.300 Patienten.

Zum aktuellen Zeitpunkt ist jedoch nicht abzuschätzen, welchen Anteil Skilarence® an der Versorgung einnehmen wird.

Kontraindikationen, Therapieabbrüche sowie Patientenpräferenzen

Kontraindikationen von Dimethylfumarat (Skilarence®) sind durch die langjährige Erfahrung mit dem etablierten Arzneimittel Fumaderm® bekannt und lauten wie folgt [12]:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
- Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

– Schwangerschaft und Stillzeit

Weiterhin werden in der Fachinformation bezüglich einer Leukopenie, einer Lymphopenie, einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML)/opportunistische Infektionen, anderen hämatologischen Erkrankungen sowie anderen Laboranomalien Kriterien zum Beenden der Therapie beschrieben (vgl. Abschnitt 3.4) [12].

In der Zulassungsstudie BRIDGE brachen 24 % der Patienten die Therapie mit Dimethylfumarat aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Eine vergleichbare Abbruchrate wurde auch unter Fumaderm beobachtet. Aus der klinischen Erfahrung mit Fumaderm ist jedoch bekannt, dass sich durch eine langsamere Dosissteigerung unter Umständen die Häufigkeit von Nebenwirkungen und damit die Zahl der Therapieabbrüche verringern lässt. So empfiehlt auch die aktuelle S3-Leitlinie eine individuelle Dosisanpassung in Abhängigkeit vom therapeutischen Ansprechen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen [3].

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.

Zum aktuellen Zeitpunkt ist eine valide Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und daraus resultierenden Jahrestherapiekosten nicht möglich.

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 Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diene dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden aus den Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Für die orale Phototherapie wurden zusätzlich der G-BA-Beschluss zur Balneophototherapie, die Richtlinie zu den Methoden in der vertragsärztlichen Versorgung sowie die S3-Leitlinie hinzugezogen.

Die Preisinformationen wurden für alle Arzneimittel, ausgenommen Skilarence[®], durch eine Abfrage des ABDA-Artikelstamms (Stand: 15.09.2017) festgestellt. Der Herstellerabgabepreis für Skilarence[®] entspricht dem zur Markteinführung gemeldeten Herstellerabgabepreis. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe sowie auf die aktuelle Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes [Stand: 3. Quartal 2017] abgestellt.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Aussagen zu Dimethylfumarat (Skilarence[®]) wurden der Fachinformation entnommen. Für die Angaben hinsichtlich der Versorgungssituation mit Fumaderm[®] in Deutschland wurden die Arzneiverordnungsreporte aus den Jahren 2012 bis 2016 sowie eine Auswertung von Verordnungsdaten des National Prescription Audit von IMS aus dem Jahr 2015 herangezogen.

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. Statistisches Bundesamt (2014): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. [Zugriff: 18.07.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): 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. [Zugriff: 18.07.2016]. URL:

- https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf.
3. Nast A (2011): Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011 AWMF-Register Nr. 013/001 Klasse: S3. [Zugriff: 15.06.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf.
 4. Biogen Idec Ltd (1994): Fumaderm® initial, Fumaderm® Fachinformation. Stand: Januar 2016 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 5. Novartis Pharma (1998): Sandimmun® Optoral Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 6. medac (1992): metex® 7,5 mg/ 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 7. Hexal AG (1990): MTX Hexal® Tabletten, Fachinformation, Stand: April 2015. [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.
 8. Pfizer Pharma GmbH (1992): Lantarel FS® 7,5/10/15/20/25 mg Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2016 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 9. AbbVie Ltd (2003): Humira® 40 mg/ 0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 10. Hospira UK Limited (2013): Inflectra®; Fachinformation. Stand: September 2016 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 11. Janssen-Cilag International NV (2009): STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 12. Almirall Hermal GmbH (2017): Skilarence® 30 mg/120 mg magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 04.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 13. Novartis Pharma (2015): Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 14. Galderma Laboratorium GmbH (1998): Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3%; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 15. Galderma Laboratorium GmbH (1992): Meladinine® 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (2008): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie vom 13. März 2008. [Zugriff: 18.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-645/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_BAnz.pdf.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2006): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), zuletzt geändert am 16. März 2017 [Zugriff: 31.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1409/MVV-RL_2017-03-16_iK-2017-06-07.pdf.

18. Pfizer Pharma GmbH (2000): Enbrel® 25 mg (Etanercept); Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Biogen (2016): Benepali® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Benepali® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Januar 2017 [Zugriff: 15.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. GKV-Spitzenverband (2016): Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der redaktionellen Fassung vom 30. September 2016. [Zugriff: 11.11.2016]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/apotheken/AM_20160930_Rahmenvertrag_129_Absatz-2_SGB-V.pdf.
21. Almirall Hermal GmbH (2016): Ermittlung des Durchschnittsverbrauchs von Fumaderm(R)
22. Schwabe U, Paffrath D (2016): Arzneiverordnungsreport 2016. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
23. Walker F, Adamczyk A, Kellerer C, Belge K, Bruck J, Berner T, et al. (2014): Fumaderm(R) in daily practice for psoriasis: dosing, efficacy and quality of life. Br J Dermatol; 171(5):1197-205.
24. Almirall Hermal GmbH (2015): A multi-center, randomized, double-blind, three-arm, 16 week, adaptive Phase III Clinical Study to investigate the efficacy and safety of LAS41008 vs. LASW1835 and vs. Placebo in Patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis (Studienbericht, Studienprotokoll, SAP).
25. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2017): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2017. [Zugriff: 29.08.2017]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2017.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): 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. [Zugriff: 18.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
27. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband (2009): Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. [Zugriff: 18.07.2016]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf.
28. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband (2015): Anlage 3 zur Hilfstaxe - Preisbildung für parenterale Lösungen - Änderungsfassung mit Stand 01. Oktober 2015. [Zugriff: 18.07.2016]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf.
29. Schwabe U, Paffrath D (2013): Arzneiverordnungsreport 2013. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
30. Schwabe U, Paffrath D (2014): Arzneiverordnungsreport 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
31. Schwabe U, Paffrath D (2015): Arzneiverordnungsreport 2015. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
32. Schwabe U, Paffrath D (2012): Arzneiverordnungsreport 2012. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

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.

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich folgende Anforderungen [1, 2]:

Skilarence[®] ist für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht eines in der Diagnose und Behandlung von Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.

Dosierung

Zur Verbesserung der Verträglichkeit wird empfohlen, die Behandlung mit einer niedrigen Anfangsdosis zu beginnen und diese im Folgenden schrittweise zu steigern (siehe Abschnitt 3.3.1). Wenn eine bestimmte Dosissteigerung nicht vertragen wird, kann die Dosis vorübergehend auf die zuletzt vertragene Dosis reduziert werden. Wenn vor Erreichen der Höchstdosis ein Behandlungserfolg eintritt, ist keine weitere Dosissteigerung erforderlich. Nach Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung der Hautläsionen sollte eine allmähliche Reduzierung der täglichen Dosis von Skilarence[®] auf die individuell erforderliche Erhaltungsdosis in Betracht gezogen werden.

Dosisänderungen können auch notwendig sein, falls abnormale Laborwerte beobachtet werden.

Ältere Patienten

In klinischen Studien mit Skilarence[®] waren nicht ausreichend viele Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen, um festzustellen, ob diese im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren anders ansprechen. Auf Grundlage der Pharmakologie von Dimethylfumarat ist nicht zu erwarten, dass eine generelle Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich ist.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Skilarence[®] wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht und ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert.

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Skilarence® wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht und ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Skilarence® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten für Skilarence in dieser Altersstufe vor.

Art der Anwendung

Skilarence® ist zum Einnehmen bestimmt. Skilarence®-Tabletten müssen im Ganzen mit Flüssigkeit während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit geschluckt werden.

Die Beschichtung der magensaftresistenten Tabletten soll einer Reizung des Magens vorbeugen. Deshalb dürfen die Tabletten nicht zerstoßen, zerteilt, aufgelöst oder gekaut werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
- Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- Schwangerschaft und Stillzeit

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

Skilarence® kann die Leukozyten- und Lymphozytenzahl senken. Die Anwendung von Skilarence® bei Patienten mit vorbestehender niedriger Leukozyten- oder Lymphozytenzahl wurde nicht untersucht.

Vor der Behandlung

Vor Beginn einer Behandlung mit Skilarence® muss ein aktuelles großes Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzahl) vorliegen. Bei Vorliegen einer Leukopenie mit Werten unter $3,0 \times 10^9/l$ (entspricht 3000/Mikroliter) oder einer Lymphopenie mit Werten unter $1,0 \times 10^9/l$ (entspricht 1000/Mikroliter) oder sonstigen pathologischen Werten sollte keine Behandlung begonnen werden.

Während der Behandlung

Während der Behandlung ist alle 3 Monate ein großes Blutbild mit Differentialblutbild zu erstellen. In den folgenden Fällen besteht Handlungsbedarf:

Leukopenie: Bei Feststellung einer signifikanten Verminderung der Gesamtzahl der Leukozyten sollte die Situation sorgfältig überwacht werden; bei Werten unter $3,0 \times 10^9/l$ (entspricht 3000/Mikroliter) sollte die Behandlung mit Skilarence abgebrochen werden.

Lymphopenie: Wenn die Lymphozytenzahl auf unter $1,0 \times 10^9/l$ (entspricht 1000/Mikroliter) fällt, aber $\geq 0,7 \times 10^9/l$ (entspricht 700/Mikroliter) ist, sollten monatlich die Blutwerte kontrolliert werden, bis sie bei zwei aufeinander folgenden Blutuntersuchungen wieder auf mindestens $1,0 \times 10^9/l$ (entspricht 1000/Mikroliter) angestiegen sind. Ab diesem Zeitpunkt kann die Blutkontrolle wieder alle 3 Monate erfolgen. Wenn die Lymphozytenzahl auf unter $0,7 \times 10^9/l$ (entspricht 700/Mikroliter) fällt, muss die Blutuntersuchung wiederholt werden. Wenn sich dabei bestätigt, dass der Wert unter $0,7 \times 10^9/l$ (entspricht 700/Mikroliter) liegt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Patienten, die eine Lymphopenie entwickeln, sollten nach dem Abbruch der Behandlung überwacht werden, bis die Lymphozytenzahl wieder im Normbereich liegt.

Sonstige hämatologische Erkrankungen: Die Behandlung sollte abgebrochen werden und Vorsicht ist geboten, wenn weitere pathologische Werte auftreten. Auf jeden Fall sollten die entsprechenden Blutwerte überwacht werden, bis sie wieder im Normbereich liegen.

Infektionen

Skilarence® ist ein Immunmodulator und könnte sich auf die Abwehrreaktion des Immunsystems bei Infektionen auswirken. Bei Patienten mit vorbestehenden Infektionen von klinischer Relevanz sollte der Arzt entscheiden, ob die Behandlung mit Skilarence® erst nach dem Abklingen der Infektion begonnen werden sollte. Wenn ein Patient während der Behandlung mit Skilarence® eine Infektion entwickelt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Betracht gezogen werden und vor Wiederbeginn der Therapie sollten die Nutzen und Risiken neu bewertet werden. Patienten, die Skilarence® erhalten, sollten angewiesen werden, bei Infektionssymptomen einen Arzt zu konsultieren.

Opportunistische Infektionen / progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Bei der Anwendung anderer Dimethylfumarat-haltiger Arzneimittel wurden Fälle opportunistischer Infektionen, insbesondere von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), gemeldet. PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion, die tödlich sein oder zu schweren Behinderungen führen kann. PML wird wahrscheinlich von einer Kombination aus mehreren Faktoren verursacht.

Eine frühere Infektion mit JCV gilt als Voraussetzung für die Entwicklung von PML. Risikofaktoren sind u. a. eine frühere immunsuppressive Behandlung und das Vorliegen bestimmter Begleiterkrankungen (wie z. B. einiger Autoimmunerkrankungen oder maligner hämatologischer Erkrankungen). Ein modifiziertes oder geschwächtes Immunsystem sowie genetische oder Umweltfaktoren können ebenfalls Risikofaktoren darstellen.

Ebenfalls gilt eine persistierende mittelschwere oder schwere Lymphopenie während der Behandlung mit Dimethylfumarat als Risikofaktor für PML. Patienten, die eine Lymphopenie entwickeln, sollten in Bezug auf Anzeichen und Symptome von opportunistischen Infektionen, insbesondere auf PML-Symptome, überwacht werden. Die typischen Symptome im Zusammenhang mit PML sind vielfältig, sie verschlimmern sich innerhalb von Tagen bis Wochen und äußern sich beispielsweise als progressive Schwäche auf einer Körperseite oder Schwerfälligkeit von Gliedmaßen, als Sehstörung und Veränderungen des Denkens, des Gedächtnisses und der Orientierung und führen zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen. Bei einem Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit Skilarence® umgehend abgebrochen werden und entsprechende weitere neurologische und radiologische Untersuchungen sind durchzuführen.

Frühere und begleitende immunsuppressive oder immunmodulierende Therapien

Es liegen nur wenige Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Skilarence® bei Patienten vor, die zuvor mit anderen immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien behandelt wurden. Bei einer Umstellung eines Patienten von einer derartigen Therapie auf Skilarence® sollten Halbwertszeit und Wirkweise der anderen Therapie berücksichtigt werden, um additive Wirkungen auf das Immunsystem zu vermeiden.

Es liegen keine Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Skilarence® vor, wenn es gleichzeitig mit anderen immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien angewendet wird.

Vorbestehende gastrointestinale Erkrankung

Skilarence® wurde nicht bei Patienten mit vorbestehender gastrointestinaler Erkrankung untersucht. Skilarence® ist bei Patienten mit schwerer gastrointestinaler Erkrankung kontraindiziert. Die gastrointestinale Verträglichkeit kann durch Einhalten des Dosistitrationsplans bei Beginn der Behandlung mit Skilarence® und durch Einnahme von Skilarence® mit einer Mahlzeit verbessert werden.

Nierenfunktion

Da die Ausscheidung über die Nieren eine untergeordnete Rolle bei der Clearance von Skilarence® aus dem Plasma spielt, ist es unwahrscheinlich, dass eine Nierenfunktionsstörung die pharmakokinetischen Eigenschaften beeinflusst. Aus diesem Grund ist eine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nicht zu erwarten.

In der Placebo-kontrollierten klinischen Phase III-Studie konnte während der Therapie in den verschiedenen Behandlungsgruppen keine Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet werden. Skilarence® wurde jedoch nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht, und im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung von Fumarsäureestern wurden einige Fälle von Nierentoxizität gemeldet. Daher ist Skilarence® bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert.

Vor Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate sollte die Nierenfunktion (z. B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urinuntersuchung) überprüft werden. Bei einer klinisch relevanten Veränderung der Nierenfunktion, insbesondere bei Fehlen alternativer Erklärungen, sollte eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Fanconi-Syndrom

Eine frühe Diagnose des Fanconi-Syndroms und der Abbruch der Behandlung mit Skilarence® sind wichtig, um das Einsetzen einer Nierenfunktionsstörung und einer Osteomalazie zu verhindern, denn das Syndrom ist in der Regel reversibel. Die wichtigsten Anzeichen sind: Proteinurie, Glukosurie (bei normalem Blutzuckerspiegel), Hyperaminoazidurie und Phosphaturie (möglicherweise bei gleichzeitiger Hypophosphatämie). Im Falle unklarer Symptome sollte das Fanconi-Syndrom in Betracht gezogen und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Leberfunktion

Skilarence® wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht und ist bei diesen Patienten kontraindiziert.

Es wird empfohlen, die Leberfunktion (SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP) vor Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate zu überwachen, da bei einigen Patienten in der Phase III-Studie erhöhte Leberenzymwerte beobachtet wurden. Bei einer klinisch relevanten Veränderung der Leberwerte, insbesondere bei Fehlen alternativer Erklärungen, sollte eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Flush-Symptomatik

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass in den ersten Wochen der Behandlung mit Skilarence® möglicherweise Flush-Symptomatiken auftreten können.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Skilarence® sollte in Kombination mit anderen systemischen Psoriasis-Therapien (z. B. Methotrexat, Retinoide, Psoralene, Ciclosporin, Immunsuppressiva oder Zytostatika) nur mit Vorsicht angewendet werden. Während der Behandlung mit Skilarence® sollte die gleichzeitige Anwendung anderer Fumarsäurederivate (topisch oder systemisch) vermieden werden.

Eine gleichzeitige Therapie mit nephrotoxischen Substanzen (z. B. Methotrexat, Ciclosporin, Aminoglycoside, Diuretika, NSARs oder Lithium) kann bei Patienten, die Skilarence® einnehmen, das Potenzial für renale Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie) erhöhen.

In Fällen schwerwiegender oder anhaltender Diarrhö während der Behandlung mit Skilarence® kann die Resorption anderer Arzneimittel beeinträchtigt sein. Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, deren

Resorption im Gastrointestinaltrakt erfolgt. Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann vermindert sein. Daher wird die Anwendung einer alternativen Barrieremethode zur Empfängnisverhütung empfohlen, um ein mögliches Verhütungsversagen zu vermeiden (siehe Verschreibungsinformation des oralen Kontrazeptivums).

Der Konsum von starken alkoholischen Getränken (mehr als 30 % Alkoholgehalt) in großen Mengen sollte vermieden werden, weil dies zu erhöhten Auflösungsgeschwindigkeiten von Skilarence® und damit zu häufigeren gastrointestinalen Nebenwirkungen führen kann.

Impfungen während der Behandlung mit Skilarence® wurden nicht untersucht. Eine Immunsuppression gilt als Risikofaktor für die Anwendung von Lebendimpfstoffen. Das Risiko einer Impfung sollte gegen den Nutzen abgewogen werden.

Es gibt keine Hinweise auf eine Wechselwirkung von Skilarence® mit Cytochrom P450 und den häufigsten Membrantransportproteinen. Daher ist keine Wechselwirkung mit Arzneimitteln zu erwarten, die durch dieses System verstoffwechselt oder transportiert werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Anwendung von Skilarence® bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine angemessene Verhütungsmethode verwenden, wird nicht empfohlen. Bei Patientinnen, bei denen während der Behandlung mit Skilarence® Diarrhö auftritt, kann die Wirkung oraler Kontrazeptiva reduziert sein und möglicherweise sind zusätzliche Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung notwendig.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dimethylfumarat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Skilarence ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dimethylfumarat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Deshalb ist Skilarence® während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

Es liegen keine Daten aus klinischen oder tierexperimentellen Studien über die Wirkung von Skilarence® auf die Fertilität vor.

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

Nicht zutreffend.

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.

Skilarence® unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

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

Nicht zutreffend.

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.

Für Skilarence® liegt kein Annex IV des EPAR vor [2].

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

Nicht zutreffend.

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.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung ergeben sich gemäß EPAR für Skilarence [3]:

Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>		
Abnahme der Leukozyten- und Lymphozytenzahlen	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Schulungsmaterial
Schwerwiegende Infektionen (einschließlich opportunistische Infektionen wie PML)	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Schulungsmaterial
Gastrointestinale Ereignisse	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine
Flushing	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine
Proteinurie	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine
<i>Wichtige potentielle Risiken</i>		
Maligne Erkrankungen einschließlich Nierenkrebs	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine
Nierenschäden einschließlich Fanconi-Syndrom	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine
Leberschäden	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine
Eosinophilie-assoziierte Ereignisse	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine
Wechselwirkung mit oralen Kontrazeptiva	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine
<i>Fehlende Informationen</i>		
Anwendung bei älteren Patienten (> 65 Jahre)	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine
Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine
Anwendung bei immunsupprimierten Patienten	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine
Anwendung bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine
Anwendung bei Patienten mit einer bestehenden Infektion	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Langzeit-Sicherheitsprofil	Verschreibungspflicht, Anwendung unter Anleitung und Aufsicht eines in der Diagnose und Behandlung von Psoriasis erfahrenen Arztes	keine

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Einführung von Skilarence® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen zuständigen Behörde eine Übereinkunft über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und aller sonstiger Aspekte des Programms, treffen [2, 4].

Das mit dem BfArM abgestimmte Schulungsprogramm zielt darauf ab, die medizinischen Fachkreise über die Risiken schwerwiegender Infektionen, hauptsächlich von opportunistischen Infektionen wie etwa einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), zu informieren und Hinweise zur Überwachung von Anomalien der Lymphozyten- und Leukozytenwerte zu geben.

Der Leitfaden für medizinische Fachpersonen enthält die folgenden Hauptbestandteile:

- Relevante Informationen über PML (z. B. Schweregrad, Intensität, Häufigkeit, Dauer des Zeitraums bis zum Auftreten, Reversibilität der UE, falls zutreffend)
- Detailangaben zu der Population mit erhöhtem PML-Risiko
- Detailangaben zu Maßnahmen zur Minimierung des PML-Risikos durch geeignete Überwachung und entsprechendes Management, einschließlich der Überwachung der Lymphozyten- und Leukozytenlaborwerte vor und während der Behandlung und der Kriterien für das Absetzen der Behandlung.
- Wichtige Hinweise, die bei der Beratung an die Patienten weiterzugeben sind

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

Nicht zutreffend.

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 ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Skilarence® als die oben genannten.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Als Informationsquelle wurden die aktuelle Fachinformation von Skilarence® und der EPAR sowie die relevanten Anhänge für die Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Almirall Hermal GmbH (2017): Skilarence® 30 mg/120 mg magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 04.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (2017): Skilarence: EPAR - Product Information. [Zugriff: 17.07.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002157/WC500231107.pdf.
3. European Medicines Agency (2017): Skilarence: EPAR - Public Assessment Report. [Zugriff: 29.08.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002157/WC500231109.pdf.
4. Almirall (2017): Leitfaden für medizinisches Fachpersonal zur Patientenüberwachung im Zusammenhang mit der Verordnung von Skilarence.

