

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Guselkumab (Tremfya®)

Janssen

Modul 3 A

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen

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	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	86
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	92
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	95
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	96
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	99
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	101
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	101
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	102
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Für die Therapie der Psoriasis in Deutschland zugelassene Arzneimittel (konventionelle systemisch Therapien, Phototherapie und Biologika).....	24
Tabelle 3-2: Definition des Schweregrads der Plaque-Psoriasis anhand der Parameter BSA, PASI und DLQI (Mrowietz et al. 2011; Nast et al. 2011).....	31
Tabelle 3-3: Bestimmung der 1-Jahresprävalenz von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2016	33
Tabelle 3-4: Inzidenzrate der Psoriasis in verschiedenen europäischen Ländern	35
Tabelle 3-5: Bestimmung der Inzidenzrate sowie der inzidenten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2016	37
Tabelle 3-6: Fünf-Jahresprognose der prävalenten mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung	38
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-8: Bestimmung der Zielpopulation für Teilpopulation A von Guselkumab bei GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2016	41
Tabelle 3-9: Bestimmung der Zielpopulation für Teilpopulation B von Guselkumab bei GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2016	44
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-15: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Fumarsäureester.....	70
Tabelle 3-16: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Ciclosporin	71
Tabelle 3-17: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Methotrexat Tabletten ..	72
Tabelle 3-18: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Adalimumab	73
Tabelle 3-19: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Secukinumab	74
Tabelle 3-20: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Remicade®	74
Tabelle 3-21: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Inflectra®	75
Tabelle 3-22: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Ustekinumab.....	75

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	80
Tabelle 3-25: 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)	83
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	86
Tabelle 3-27: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Guselkumab	89
Tabelle 3-28: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Fumarsäureester	89
Tabelle 3-29: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ciclosporin	89
Tabelle 3-30: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Methotrexat	90
Tabelle 3-31: Berechnung der Behandlungskosten pro Patient pro Jahr für die Phototherapie – NB UV-B	90
Tabelle 3-32: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Secukinumab	90
Tabelle 3-33: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Adalimumab	91
Tabelle 3-34: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Infliximab – Remicade®	91
Tabelle 3-35: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Infliximab – Inflectra®	91
Tabelle 3-36: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ustekinumab	92
Tabelle 3-37: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Secukinumab	92
Tabelle 3-38: Risikominimierende Maßnahmen	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathogenese der Psoriasis (Bonifacio et al. 2016; Ghoreschi et al. 2010; Ghoreschi et al. 2011; Girolomoni et al. 2017; Lynde et al. 2014; Mahil et al. 2016)	15
Abbildung 3-2: Die Sphären der Psoriasis-erkrankung (Gerdes et al. 2016)	16
Abbildung 3-3: Therapieoptionen gemäß S3-Leitlinie von 2011 (Nast et al. 2011).....	23
Abbildung 3-4: Bestimmung der Prävalenzrate der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung 2016.	33
Abbildung 3-5: Bestimmung der Inzidenz der Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung 2016.....	36
Abbildung 3-6: Bestimmung der Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung 2016.	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
bzw.	beziehungsweise
CHO	Chinese-Hamster-Ovary
cm	Zentimeter
CYP	CytochromP
DC	dendritische Zelle (dendritic cell)
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
Et al.	et alii
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GT	Glutamatttransferase

Abkürzung	Bedeutung
HAP	Herstellerabgabepreis
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	Human Leukozyten-Antigen
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
IFN	Interferon
IgGLλ-Antikörper	Immunglobulin-G1-Lambda-Antikörper
IL	Interleukin
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
J	Joule
KB	Krankheitsbürde
kfm.	kaufmännisch
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KVE	Kardiovaskuläre Erkrankung
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LDL	Low-Density Lipoprotein
LQ	Lebensqualität
Lsg.	Lösung
lt.	laut
mg	Milligramm
MTX	Methotrexat
NB-UVB	Schmalband-Ultraviolett-B-Licht
nm	Nanometer
p. o.	per os
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDE-4	Phosphodiesterase-4
PsA	Psoriasis Arthritis
PSSD	Psoriasis Signs and Symptoms Diary
PUVA	Psoralen und Ultraviolett-A-Licht

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risikomanagement-Plan
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
St.	Stück
TB	Tuberkulose
Tbl.	Tabletten
TH17	T-Helferzellen Typ 17
TNF	Tumornekrosefaktor
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

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.

Guselkumab (Tremfya®) ist für die Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten zugelassen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (Janssen 2017).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für die Indikation Plaque-Psoriasis zwei Teilpopulationen mit den jeweilig zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- a) Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (Teilpopulation A).

Für Teilpopulation A hat der G-BA Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

- b) Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Teilpopulation B).

Für Teilpopulation B hat der G-BA Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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).

Mit dem G-BA hat am 14. April 2016 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden (G-BA 2016a). Zudem hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA am 11. September 2017 in seiner Sitzung die zweckmäßige Vergleichstherapie infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse geändert und wie in Abschnitt 3.1.1 bestimmt (G-BA 2017):

- a) Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (Teilpopulation A).

Für die Teilpopulation A hat der G-BA Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die Teilpopulation A existiert eine direkte Vergleichsstudie gegenüber Fumarsäureester (NCT02951533), und somit direkt vergleichende Evidenz in Teilpopulation A. Daher wird als zweckmäßige Vergleichstherapie Fumarsäureester gewählt.

- b) Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Teilpopulation B).

Für die Teilpopulation B hat der G-BA Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wählt Janssen in der Teilpopulation B Adalimumab, da zwei direkt vergleichende Studien (NCT02207231 und NCT02207244) mit einem Vergleich zwischen Guselkumab und Adalimumab vorliegen.

In einem weiteren Beratungsgespräch wurde die Relevanz von geänderten Einschluss-/Ausschlusskriterien für die extra in der Teilpopulation A designte Studie (POLARIS) angefragt. In der zweiten Beratungsanfrage wurde das Einschluss-/Ausschlusskriterium hinsichtlich der Vorbehandlung von Patienten mit Phototherapien und dessen Relevanz für die zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. die Nutzenbewertung besprochen. Der G-BA beriet auf Basis der geänderten Einschluss-/Ausschlusskriterien der Studie POLARIS wie folgt (G-BA 2016b):

- „Eine Änderung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie im Beratungsgespräch am 14. April 2016 übermittelt, ist auch unter Berücksichtigung der geänderten Ein- und Ausschlusskriterien nicht erforderlich. Die Patientenpopulation der geplanten Studie ist von der bereits bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie abgedeckt.

Patienten, die auf eine Phototherapie (mit Ausnahme der oralen PUVA) nur unzureichend angesprochen haben, fallen unter die Patientenpopulation „Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind“.

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.

Wie in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 beschrieben, haben zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA stattgefunden. Zudem hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA am 11. September 2017 in seiner Sitzung die zweckmäßige Vergleichstherapie infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse geändert. Janssen folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien (G-BA 2017).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA basieren auf den Niederschriften und der schriftlichen Mitteilung des G-BA zur Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapien (G-BA 2016a, 2016b, 2017).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2016-B-015*. Berlin, der 19. Mai 2016. *Data on file*.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2016-B-093*. 17.08.2016. *Data on file*.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2017-B-032*. 19.09.2017. *Data on file*.
4. Janssen 2017. *Fachinformation Tremfya® (Guselkumab)* Stand November 2017. *Data on file*.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Klinische Manifestationen und Erscheinungsformen

Die Psoriasis ist eine systemische, chronisch-entzündliche Dermatose und zählt zu den häufigsten Hauterkrankungen in Deutschland. Die Formen der Plaque-Psoriasis sind abzugrenzen von den pustulösen Formen (Psoriasis pustulosa), die klinisch wichtige Differenzialdiagnosen darstellen, pathophysiologisch jedoch unterschiedlich sind.

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung meist durch entzündlich gerötete, scharf begrenzte, teilweise schmerzende und juckende Plaques mit deutlicher, silbrig glänzender Schuppung. Die Plaques können auf der gesamten Haut einschließlich Kopfhaut und Genitalbereich auftreten (Thin 1881; WHO 2016). Prädilektionsstellen sind die Streckseiten der Extremitäten (Knie, Ellenbogen), das Capillitium (behaarte Kopfhaut) sowie die Anogenitalregion (WHO 2016). Die krankheitsbezogenen Symptome können von diskreten, umschriebenen Arealen bis zur flächenhaften Erkrankung des gesamten Hautorgans variieren (Griffiths et al. 2000).

Die Psoriasis verläuft teilweise schubförmig, wobei sich die einzelnen Schübe mit Blick auf die Symptomatik bei jedem Patienten individuell gestalten können (WHO 2016).

Die klinische Beurteilung der Plaques erfolgt anhand von Rötung (Erythem), Schuppung (Desquamation) und Verdickung der Haut (Infiltration) (Fredriksson und Pettersson 1978). Viele Patienten berichten über Hautschmerzen und Juckreiz an den betroffenen Körperstellen (Boehncke und Schön 2015).

Bei 30 – 50% der Patienten sind auch die Nägel (Matrix und Nagelbett) betroffen. Zu den typischen Nagelveränderungen zählen fleckförmige weißliche, gelbliche oder bräunliche Flecken (Leukonychie und Ölflecken), punktförmige Nageldefekte (Tüpfelnägel) sowie splitterförmige Blutungen des Nagelbetts. Die Nagelplatten können Verdickungen und Aufsplitterungen aufweisen und die Nagelpsoriasis kann bis zur Dystrophie der Nagelplatte führen (Rich und Scher 2003).

Bei späterem Erkrankungsbeginn (nach dem 40. Lebensjahr, Typ 2) sind häufig die Finger- und Fußnägel von psoriatischen Veränderungen betroffen und es kommt häufiger zu Gelenk-

beschwerden (Psoriasis Arthritis) (Braun-Falco und Ruzicka 1994; Henseler und Christophers 1985).

Die WHO stuft die Psoriasis als schwerwiegende chronische, nicht heilbare Erkrankung ein, die einen erheblichen negativen Einfluss auf das Leben der Patienten haben kann. Viele Patienten leiden aufgrund von falschen oder zu späten Diagnosen, ungeeigneten Therapieoptionen oder einem eingeschränkten Zugang zu Arzneimitteln unnötig an Psoriasis (WHO 2016).

Pathogenese

Bei der Entstehung der Psoriasis spielen sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse eine Rolle (Nast et al. 2011). Das Risiko an Psoriasis zu erkranken ist deutlich erhöht, wenn ein Elternteil (Risiko: 10 – 15%) oder beide Elternteile (Risiko: 30 – 40%) an Psoriasis leiden (Schäkel et al. 2016). Ein früher Psoriasisbeginn (vor dem 40. Lebensjahr) ist häufig mit einer genetischen Komponente korreliert (Humane Leukozyten-Antigen (HLA)-Assoziation HLA-Cw6 und -DR7) und wird dann als Typ-1-Psoriasis bezeichnet (Gudjonsson et al. 2003; Henseler und Christophers 1985). Diese Theorie wird durch Untersuchungen an Zwillingen unterstützt, die Konkordanzraten liegen bei 30 – 50% bei eineiigen und bei 10 – 20% bei zweieiigen Zwillingen (Bowcock 2005; Farber et al. 1974; Schäkel et al. 2016; Watson et al. 1972; Wuepper et al. 1990). Ein früher Krankheitsbeginn ist häufig mit einem schwereren Krankheitsverlauf verbunden. Eine nicht nachweisbare genetische Komponente sowie eine späte Erstmanifestation (nach dem 40. Lebensjahr) sprechen für das Vorliegen einer Typ-2-Psoriasis (Henseler und Christophers 1985).

Darüber hinaus wurden Assoziationen zwischen dem Auftreten einer Psoriasis mit Mutationen in Genloci erforscht, die für Zytokine und Zytokinrezeptoren codieren. Hierzu zählen die Genloci IL12B (codiert p40), IL23A (codiert p19), IL23R sowie IL4/IL13 (Schäkel et al. 2016).

Bei genetischer Disposition können Infektionen, Rauchen, Medikamente, Alkoholkonsum oder auch mechanische und verletzende Stimuli wie Kratzen, Piercings und Tätowierungen das Ausbrechen der Erkrankung auslösen oder eine bestehende Psoriasis verschlimmern (Armstrong et al. 2011; Basavaraj et al. 2010; Boehncke und Schön 2015; Cassano et al. 2011; Farkas und Kemeny 2010; Johnson und Armstrong 2013; Norholm-Pedersen 1952; Norrlind 1950).

Die genaue Pathogenese ist unbekannt, jedoch scheint eine fehlerhafte Steuerung des Immunsystems mit körpereigenen Antigenen (Autoantigenen) aus Hautzellen (Keratinocyten und/oder Melanozyten) eine große Rolle zu spielen. Die Autoantigene werden von bestimmten dendritischen Zellen (Dendritic Cells, DCs) in der Haut aufgenommen und über Rezeptoren präsentiert, die zur Klasse der HLA gehören. Eine (Auto-)Antigen-Präsentation über HLA-Rezeptoren führt dann zur Differenzierung und Aktivierung von T-Zellen. HLA-Genloci (HLA-C*06:02-Rezeptor) stehen mit der Entstehung der Psoriasis in Verbindung und repräsentieren gemeinsam mit anderen Genloci einen Teil der immungenetischen

Komponente der Erkrankung (Bonifacio et al. 2016; Ghoreschi et al. 2011; Girolomoni et al. 2017; Lynde et al. 2014; Mahil et al. 2016).

Die Erkennung der Antigene erfolgt durch einen intensiven Kontakt über den T-Zell-Rezeptor und weitere Co-Rezeptoren, die gemeinsam die immunologische Synapse bilden. Die gleichzeitige Ausschüttung verschiedener Zytokine (u.a. Interleukin (IL)-1 β , -6, -12, -23) durch die DCs führt dann zur Differenzierung, Aktivierung und Proliferation der T-Zellen. Im Falle der Psoriasis geht man davon aus, dass es zu einer pathologischen Differenzierung und Hyperproliferation von T-Zellen hin zu T-Helferzellen Typ 17 (TH17) kommt. Diese TH17-Zellen wiederum schütten proinflammatorische Effektorzytokine aus. Hierzu zählen IL-17 und IL-22, die an der pathologischen Hyperproliferation der Keratinozyten beteiligt sind, und TNF (Tumornekrosefaktor), ein phylogenetisch altes, proinflammatorisches Zytokin, das unspezifisch Entzündungsprozesse anfeuert und Symptome wie Schmerz und Juckreiz verstärkt (Bonifacio et al. 2016; Ghoreschi et al. 2011; Girolomoni et al. 2017; Lynde et al. 2014; Mahil et al. 2016).

IL-23 spielt bei diesen Prozessen eine besondere Rolle. Es wird hauptsächlich von aktivierten DCs ausgeschüttet und reguliert die Proliferation und das Überleben bevorzugt der pathologisch differenzierten TH17-Zellen. Diese Zellen exprimieren eine hohe Dichte von IL-23-Rezeptoren und können im Gegensatz zu physiologisch vorkommenden TH17-Zellen nicht weiter zu regulatorischen T-Zellen differenzieren. Stattdessen führt IL-23 zu einer weiteren Expansion des pathologischen TH17-Zell-Pools und zu einer immer stärkeren Ausschüttung von Effektorzytokinen (z. B. IL-17, -22, -36, TNF) (Abbildung 3-1) (Bonifacio et al. 2016; Ghoreschi et al. 2010; Ghoreschi et al. 2011; Girolomoni et al. 2017; Lynde et al. 2014; Mahil et al. 2016).

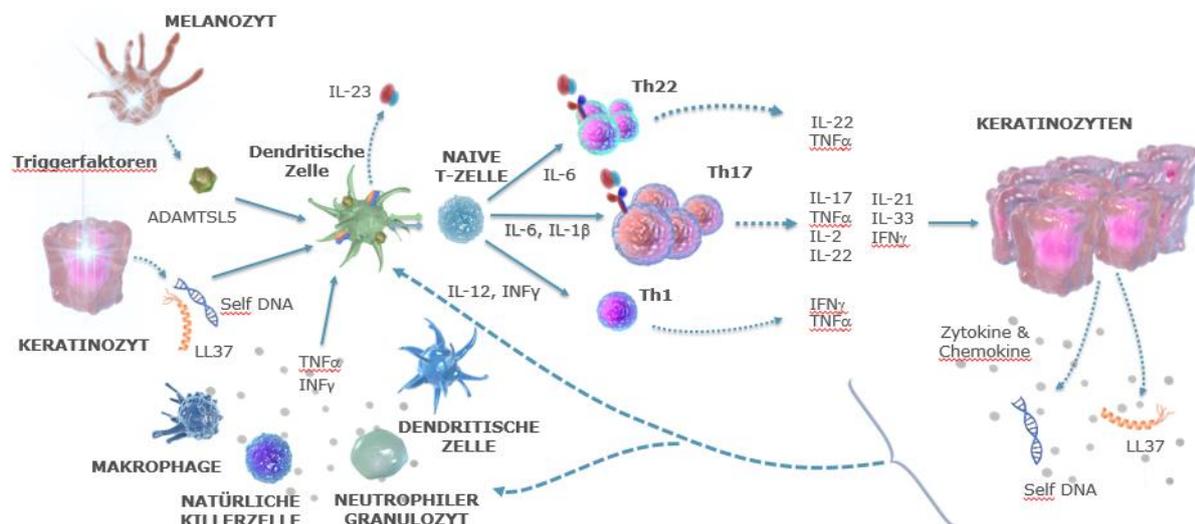


Abbildung 3-1: Pathogenese der Psoriasis (Bonifacio et al. 2016; Ghoreschi et al. 2010; Ghoreschi et al. 2011; Girolomoni et al. 2017; Lynde et al. 2014; Mahil et al. 2016)

Komorbiditäten der Psoriasis

Die zunehmend holistische Betrachtungsweise von Patienten und Erkrankungen bezeichnet die Psoriasis als systemische Erkrankung und hebt hervor, dass neben Haut-, Nagel- und Gelenkbeteiligung auch ein erhöhtes Risiko für verschiedene Komorbiditäten besteht. Diese Komorbiditäten führen zu großen Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens. So entsteht das in Abbildung 3-2 dargestellte, holistische Patientenbild, das die zahlreichen Aspekte der Psoriasis in Bezug auf den Patienten darstellt.

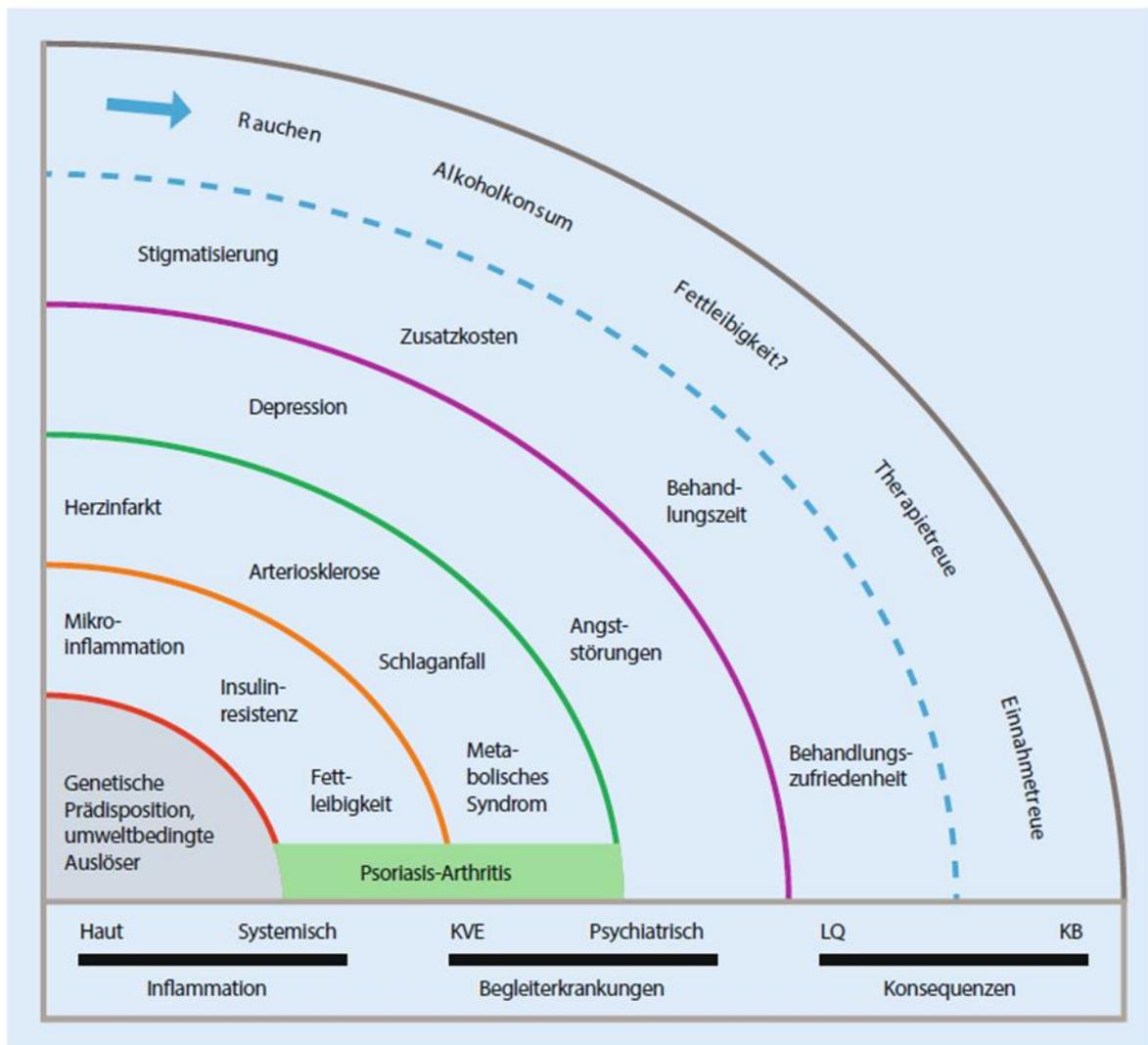


Abbildung 3-2: Die Sphären der Psoriasis-erkrankung (Gerdes et al. 2016)

KVE = Kardiovaskuläre Erkrankung; LQ = Lebensqualität; KB = Krankheitsbürde

Im Folgenden wird auf die unterschiedlichen Komorbiditäten eingegangen, die einen Einfluss auf die Sphären der Psoriasis-erkrankung haben können.

Psoriasis-Arthritis

Psoriasis-Arthritis (PsA) zählt zu den am längsten bekannten Begleiterkrankungen der Psoriasis (Ellis und Rolleston 1914; Wassmann 1949). Bei PsA handelt es sich um eine entzündliche, chronisch progrediente und irreversibel gelenkzerstörende Erkrankung. Betroffen sind sowohl die kleinen Gelenke der Finger und Zehen, typischerweise mit Beteiligung des distalen Interphalangealgelenks (Polyarthritits, „DIP-Arthritis“), als auch meist asymmetrisch einzelne große Gelenke wie Knie und Hüfte (Amherd-Hoekstra et al. 2010; Mrowietz und Reich 2009). In Deutschland beträgt die Prävalenz der PsA etwa 20% aller Psoriasis-Patienten (Augustin et al. 2014; CVDERM und Jensen 2017). Initial äußert sich die PsA als sterile Entzündung der Sehnenansätze am Knochen (Enthesitis). Die Identifizierung und wenn möglich entsprechende Behandlung einer frühen, oft subklinischen Enthesitis wird von verschiedenen Autoren bereits zur Erstdiagnose der Psoriasis empfohlen (Kiedrowski et al. 2016; McGonagle et al. 2011). Dies ist jedoch aufgrund verschiedener Probleme in der alltäglichen Praxis schwierig umzusetzen. Die meisten Patienten entwickeln die ersten klinischen Anzeichen der PsA erst einige Jahre nach dem Auftreten der Hautsymptomatik und oft bereits erst, wenn eine irreversible, radiologisch manifeste Gelenkzerstörung vorhanden ist (Amherd-Hoekstra et al. 2010).

Metabolische Erkrankungen

Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Fettstoffwechselstörungen und arterielle Hypertonie zählen zu den metabolischen Erkrankungen, die mit Psoriasis assoziiert werden (Azfar und Gelfand 2008; Gerdes et al. 2016; Lu et al. 2013). Adipositas ist unter Psoriasis-Patienten doppelt so häufig wie in der Normalbevölkerung. Sie ist nicht nur ein unabhängiger Risikofaktor für die Erstmanifestation von Psoriasis, sondern auch eine bekannte Begleiterkrankung (Gerdes et al. 2016; Henseler und Christophers 1995; Jacobi et al. 2015; RKI et al. 2002). Gisondi et al. berichten über eine Assoziation zwischen Psoriasis und dem metabolischen Syndrom, die schon ab der leichten Form von Psoriasis zu beobachten ist (Gisondi et al. 2007). Viele Patienten erkranken im jüngeren Lebensalter an Psoriasis, so dass diese Patienten häufig noch nicht regelmäßig bei einem Hausarzt vorstellig werden. Da die Patienten aufgrund der Hauterkrankung einen Dermatologen aufsuchen und dann der erste Kontakt mit einem Arzt stattfindet, werden die metabolischen Erkrankungen häufig erst vom Dermatologen erkannt und diagnostiziert (Gerdes et al. 2016).

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Da das metabolische Syndrom (Störungen im Glukose-Stoffwechsel, Übergewicht, Fettstoffwechselstörungen und Bluthochdruck) häufig bei Patienten mit Psoriasis auftritt und ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, trägt es dazu bei, dass Patienten mit Psoriasis gehäuft kardiovaskuläre Komplikationen entwickeln. Jedoch beruhen die kardiovaskulären Erkrankungen nicht ausschließlich auf dem Vorhandensein eines metabolischen Syndroms, sondern können auch direkt durch die pathologischen Veränderungen des Immunsystems im Zuge der Psoriasis bedingt und somit kausale Komorbiditäten sein (Augustin et al. 2010; Gerdes et al. 2016; Hugh et al. 2014; Lai und Yew 2016).

Depressionen und Angststörungen

Depressionen und Angststörungen treten bei Patienten mit Psoriasis häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf. Im Laufe der Erkrankung entwickelt etwa ein Viertel bis ein Drittel der Psoriasispatienten behandlungsbedürftige psychische Begleiterkrankungen (Gerdes et al. 2016; Radtke et al. 2015). Diese beeinflussen die sozialen Beziehungen sowie die Fähigkeit zu arbeiten und sind mit einem erhöhten Suizidrisiko verbunden (Radtke et al. 2015).

Zahlreiche Studien belegen, dass Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis aufgrund ihrer Komorbiditäten gegenüber der Allgemeinbevölkerung häufiger an lebensbedrohlichen Erkrankungen leiden, die eine Behandlung auf der Intensivstation erfordern. Dies geht mit einem um 30 – 50% erhöhten Mortalitätsrisiko und einem durchschnittlichen Lebenszeitverlust von 3,5 bis 4,5 Jahren einher (Dregan et al. 2017; Gelfand et al. 2007; Marrie et al. 2017).

Lebensqualität

Psoriasis geht häufig mit psychiatrischen und metabolischen Komorbiditäten einher. Der chronische, derzeit unheilbare und oft bereits jahrzehntelange Verlauf mit vergeblichen Therapieversuchen führt zu erheblichen Beeinträchtigungen in der Lebensqualität bis hin zu manifester Depression mit erhöhter Suizidalität.

Manifestationen z. B. an außen sichtbaren Körperstellen (Kopf- und Gesichtshaut, Hände etc.) haben einen großen Einfluss auf soziale Stigmatisierung und die damit einhergehende Minderung der Lebensqualität (WHO 2016). Plaques im Anogenitalbereich mindern das Selbstwertgefühl und die Sexualität der Patienten (Sampogna et al. 2017). Dies verstärkt den sozialen Rückzug mit depressiver Reaktion und häufige Korrelation mit Alkoholismus und Suizidalität bei Psoriasis-Patienten (WHO 2016).

Eine der schwerwiegendsten Folgen von Psoriasis für die Patienten ist die Stigmatisierung (Sampogna et al. 2012; WHO 2016; Wu et al. 2009). Als besonders belastend werden die Manifestationen der Psoriasis an sichtbaren oder sensiblen Körperregionen, wie den Nägeln, der Kopfhaut oder im Genitalbereich wahrgenommen (RKI et al. 2002; WHO 2016).

Aufgrund der Stigmatisierung empfinden viele Patienten mit Psoriasis Scham, was insbesondere bei Frauen sowie Patienten mit langer Krankheitsdauer eine große Rolle spielt. Die Schamgefühle können sich stark auf das tägliche und gesellschaftliche Leben auswirken, da sie häufig z. B. zur Vermeidung von sozialen Situationen und von öffentlichen Plätzen führen können. Die sozialen Aktivitäten, die Partnerschaft sowie die Karrierechancen werden oft durch die Erkrankung negativ beeinträchtigt (Sampogna et al. 2012).

Die erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Psoriasis wurde durch zahlreiche Studien belegt (Krueger et al. 2001; Mrowietz und Reich 2009; Nast et al. 2011; Vardy et al. 2002; Weiss et al. 2002). Dabei wurde gezeigt, dass die Einschränkung der Lebensqualität ähnlich ausgeprägt ist wie bei Diabetes, koronaren Herzkrankheiten und malignen Erkrankungen (Nast et al. 2011; WHO 2016).

Ängste und Sorgen stellen ebenfalls wichtige emotionale Aspekte des psychischen Wohlbefindens dar, die mit Psoriasis assoziiert sind. Die psychische Belastung hat eine signifikante und nachteilige Wirkung auf die Behandlung der Patienten (Sampogna et al. 2012).

Patienten mit Psoriasis schätzen den Wert ihres Lebens im Vergleich zu Menschen ohne eine chronische Erkrankung geringer ein. Ähnliche Aussagen lassen sich auch über die Zufriedenheit treffen. Daher wünschen sich viele Patienten Lebensjahre ohne die Symptome der Psoriasis (Weiss et al. 2002).

Diagnostik

Der Befund erfolgt in der Regel anhand einer einfachen Blickdiagnose. Dabei werden die morphologischen Hautveränderungen betrachtet (Nast et al. 2011). Bei einer ausführlichen Anamnese sollten Details über Familienmitglieder mit Psoriasis, potenzielle Auslösefaktoren sowie aktuelle Infektionen und neue Medikation berücksichtigt werden (Boehncke und Schön 2015).

Diagnostisch kann das Kerzenwachs-Phänomen, Phänomen des letzten Häutchens und Auspitz-Phänomen ausgelöst werden. Beim Kerzenwachs-Phänomen benutzt man einen Holzspatel und kratzt vorsichtig an der verdächtigen Hautstelle. Die Schuppen können ähnlich wie Kerzenwachs abgekratzt werden. Die darunter erscheinende silbrig-rot glänzende Stelle ohne Schuppen wird als letztes Häutchen bezeichnet. Beim Auspitz-Phänomen handelt es sich um punktförmige Blutungen (blutiger Tau), die nach der Entfernung des letzten Häutchens (obersten parakeratotischen Hornschicht) in dieser Form nur bei der Psoriasis auftreten (Nast et al. 2011).

Eine Biopsie mit histologischer Untersuchung zur Bestätigung der Diagnose wird nur in Ausnahmefällen durchgeführt (Nast et al. 2011).

Schweregrade der Erkrankung

Es liegen zwar etablierte Scores zur Bestimmung der Schwere der objektivierbaren körperlichen Symptome vor, jedoch existiert keine allgemein gültige Definition des Schweregrades der Psoriasis (Nast et al. 2011).

Neben der Schwere der Hautsymptome und der Beeinträchtigung der Lebensqualität werden zusätzlich folgende Punkte bei der Bewertung berücksichtigt:

- Lokalisation der Erkrankung (sichtbarer Bereich, Genitalregion),
- besondere Symptome (Juckreiz),
- Ansprechen auf Therapien, Krankheitslast,
- Notwendigkeit stationärer und rehabilitativer Maßnahmen in der Vergangenheit sowie
- Notwendigkeit einer kontinuierlichen medizinischen Versorgung und Therapie (Nast et al. 2011).

Die S3-Leitlinie „Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris“ empfiehlt folgende Messinstrumente zur Bestimmung des Schweregrades (Nast et al. 2011):

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI ermittelt die Ausprägung der Symptome Erythem (Rötung), Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperflächen für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine (Fredriksson und Pettersson 1978; Nast et al. 2011). Hierfür werden der Kopf, der Rumpf, die oberen und unteren Extremitäten beurteilt. Eine einzelne Bewertung auf einer fünfstufigen Skala von 0 bis 4 der einzelnen Bereiche erfolgt jeweils nach Rötung, Infiltration und Schuppung (0 = keine Beteiligung, 1 = leichte Beteiligung, 2 = mittlere Beteiligung, 3 = schwere Beteiligung und 4 = sehr schwere Beteiligung). Dem prozentualen Befall der jeweiligen Körperregion wird ein numerischer Wert von 0 bis 6 in Abhängigkeit von der Körperoberflächen-Beteiligung zugeordnet, wobei 0 = keine Beteiligung, 1 = 1 bis 9% Beteiligung, 2 = 10 bis 29% Beteiligung, 3 = 30 bis 49% Beteiligung, 4 = 50 bis 69% Beteiligung, 5 = 70 bis 89% Beteiligung und 6 = 90 bis 100% Beteiligung entspricht (Fredriksson und Pettersson 1978).

Bei der Berechnung des PASI werden die Symptomausprägungen gewichtet nach den Körperregionen und ihrem entsprechenden Anteil an der gesamten Körperoberfläche zusammengeführt (Fredriksson und Pettersson 1978). Der daraus resultierende Ergebnisscore des PASI kann Werte von 0 bis 72 erreichen, wobei ein höherer Wert eine schwerere Ausprägung der Krankheit anzeigt (EMA 2004).

Body Surface Area (BSA)

Die BSA ermittelt den Prozentsatz der von der Psoriasis betroffenen Körperoberfläche.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Der DLQI ist ein Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Der Fragebogen wird von den Patienten ausgefüllt und besteht aus 10 Fragen zu den Domänen Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Für die Fragen gibt es jeweils vier Antwortmöglichkeiten. Die Antworten „gar nicht“, „ein wenig“, „viel“ oder „sehr viel“ werden entsprechend mit 0, 1, 2 oder 3 Punkten bewertet. Die Antwort „nicht relevant“ entspricht ebenfalls 0 Punkten. Ein Patient kann minimal 0 Punkte und maximal 30 Punkte erreichen. Je höher die Punktzahl ist, desto größer ist die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die dermatologische Erkrankung (Finlay und Khan 1994).

Definition des Schweregrades der Psoriasis mittels PASI, BSA und DLQI

Nach der S3-Leitlinie, die sich derzeit in Überarbeitung befindet, werden die Schweregrade wie folgt definiert:

- leichte Psoriasis als $BSA \leq 10$ und $PASI \leq 10$ und $DLQI \leq 10$
- mittelschwere bis schwere Psoriasis als $(BSA > 10$ oder $PASI > 10)$ und $DLQI > 10$ (Nast et al. 2011).

Zielpopulation für Guselkumab

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers bezieht sich auf erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Darin inbegriffen sind – wie in Abschnitt 3.1.1 aufgeführt – die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen A und B:

- A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
- B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen plus Ultraviolett-A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

Die Größe der Zielpopulation wird in Abschnitt 3.2.4 bestimmt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Gemäß der World Health Organization (WHO) wird die Psoriasis als eine schwerwiegende chronische Erkrankung eingestuft, deren Versorgung verbessert werden sollte. Viele Patienten auf der Welt leiden wegen einer Falsch- oder verspäteten Diagnose, inadäquaten Therapien oder wegen eines fehlenden Zugangs zu medizinischer Versorgung unnötig an Psoriasis (WHO 2016). Auch in Deutschland sind nur etwa 25% der Patienten mit ihrem Therapieerfolg hoch zufrieden. Für den Großteil der Patienten gibt es dementsprechend noch Bedarf für Verbesserungen ihrer Therapie. Dieses spiegelt sich unter anderen auch in Adhärenzproblemen wegen Unverträglichkeiten, schlechter Wirksamkeit und hohem Anwendungsaufwand wieder (Richards et al. 1999; Richards et al. 2006; Stern et al. 2004; Zaghoul und Goodfield 2004). Gerade bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis stellen topische Therapien keine adäquate alleinige Therapieoption mehr da. Bei diesem Schweregrad werden systemische Therapien und Biologika gemäß Leitlinie empfohlen

Therapieziele

In der deutschen S3-Leitlinie von 2011 (momentan in Überarbeitung) wird als Therapieziel eine Reduktion des Ausgangs-PASI um 75% (PASI 75) angegeben. Da aber durch neue

biotechnologisch hergestellte Therapien PASI-Reduktionen von 90% bis 100% erreicht werden können, was mit einer nahezu vollständigen bis vollständigen Erscheinungsfreiheit der Hautläsionen gleichzusetzen ist, wird über eine Anhebung dieses Therapieziels diskutiert (Armstrong et al. 2017). Die Therapie sollte neben der Symptommfreiheit der Haut zudem die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessern, so dass keine Beeinträchtigungen durch die Psoriasis mehr vorliegen.

Als Therapieoptionen sind für Patienten insbesondere solche Therapien wichtig, die in der Lage sind, einen hohen Grad der Verbesserung des Erscheinungsbildes der Psoriasis zu erreichen, sowie den Anteil der betroffenen Körperoberfläche zu reduzieren (Koh et al. 2014; Kromer et al. 2015; Lee et al. 2016). Ferner ist für die Patienten – insbesondere diejenigen mit einer längeren Krankheitsdauer und mit mehrfachem Therapieversagen (> 3 vorherige Behandlungen) – ein langanhaltender Nutzen der Therapie von hoher Bedeutung (Schaarschmidt et al. 2013). Hierbei sind die drei wichtigsten Anzeichen und Symptome, die aus Sicht der Patienten zu lindern sind, Schuppung, Juckreiz sowie Rötung (Wasel et al. 2009). Ein weiterer wichtiger Faktor für die Patienten ist der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität, deren negative Beeinträchtigung durch die Psoriasis in vielen Studien gezeigt wird (Krueger et al. 2001; Mrowietz und Reich 2009; Nast et al. 2011; Vardy et al. 2002; Weiss et al. 2002).

Zusammengefasst sollte sich die Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis daher an den folgenden Therapiezielen orientieren:

- Erreichen einer Verbesserung der Hautsymptome bis zur Abheilung der psoriatischen Plaques
- Verbesserung der Lebensqualität, ohne Beeinträchtigungen
- nachhaltige Wirksamkeit
- Gute Sicherheit und Verträglichkeit ohne Langzeittoxizitäten

Neben diesen primären Therapiezielen sollten Therapien auch zu einer Verbesserung der wesentlichen Komorbiditäten und langfristig zu einer reduzierten Mortalitätsrate führen.

Daher werden Therapien mit langfristiger hoher Wirksamkeit und gleichzeitig einem guten und sicheren Verträglichkeitsprofil ohne Langzeittoxizitäten benötigt, so dass Patienten nicht mehr in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt sind.

Therapieoptionen

Zum Erreichen dieser Therapieziele sieht die S3-Leitlinie von 2011 in Abhängigkeit des Schweregrades der Psoriasis die in Abbildung 3-3 dargestellten Therapieoptionen vor.

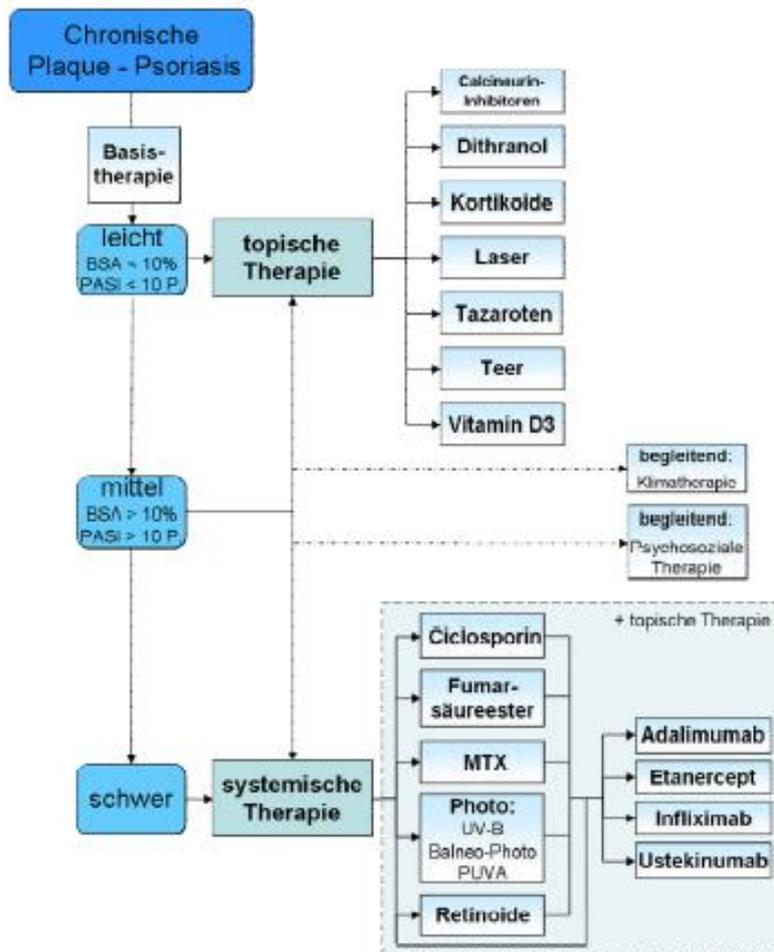


Abbildung 3-3: Therapieoptionen gemäß S3-Leitlinie von 2011 (Nast et al. 2011)

BSA = Body Surface Area (Körperoberfläche); PASI = Psoriasis Area and Severity Index; MTX = Methotrexat; PUVA = Psoralen plus Ultraviolett-A-Licht

Da topische Therapien nur für die leichte Form der Psoriasis in der Leitlinie empfohlen werden und bei der mittelschweren und schweren lediglich als Begleittherapie gegeben werden können, werden sie im Weiteren nicht näher betrachtet.

Seit Veröffentlichung der Leitlinie von 2011 wurden weitere neue Therapien zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis zugelassen:

Der Phosphodiesterase (PDE)-4-Inhibitor Apremilast ist für die Behandlung von Patienten zugelassen, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.

Apremilast konnte in der frühen Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen nachweisen.

Als neu zugelassene Biologika sind Secukinumab, Ixekizumab und Brodalumab zu nennen, die jeweils für die Behandlung von Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zugelassen sind.

Für Secukinumab und Ixekizumab liegen Beschlüsse nach § 35a SGB V vor, die in beiden vom G-BA bestimmten Teilpopulationen (siehe Abschnitt 3.1) einen Zusatznutzen bescheinigen (G-BA 2015b, 2017a, 2017b). Zu Brodalumab liegt ein solcher Beschluss noch nicht vor.

Tabelle 3-1: Für die Therapie der Psoriasis in Deutschland zugelassene Arzneimittel (konventionelle systemisch Therapien, Phototherapie und Biologika)

Wirkstoff	Anwendungsgebiet
Konventionelle systemische Therapien	
Apremilast (Otezla®), p. o.	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.
Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun® Optoral), p.o.	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®), p. o.	Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit Fumaderm initial ist erforderlich.
Methotrexat (z. B. Lantarel®), p. o., i. m., i. v. oder s. c.	Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.
Retinoide Acitretin (Acicutan®), p. o.	Großflächige und schwere refraktäre Formen der Psoriasis.
Phototherapie	
Phototherapie (UV-B-Therapie, Photochemotherapie/PUVA)	Zur Behandlung der mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris.

Wirkstoff	Anwendungsgebiet
Biologika	
Adalimumab (Humira®), s. c.	Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.
Brodalumab (Kyntheum®), s. c.	Für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.
Etanercept (Enbrel®), s. c.	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt.
Guselkumab (Tremfya®), s. c.	Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Infliximab (REMICADE®), i. v.	Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.
Ixekizumab (Taltz®), s. c.	Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Secukinumab (Cosentyx®), s. c.	Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Ustekinumab (STELARA®), s. c.	Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

Limitationen der aktuell zugelassenen Therapien

Konventionelle systemische Therapien

Eine Therapie mit konventionell systemischen Therapien kann mit erheblichen Nebenwirkungen und Langzeittoxizitäten einhergehen. Einige dieser Therapien werden von der derzeit in Überarbeitung befindlichen Leitlinie nicht als Therapie der ersten Wahl empfohlen oder sind ausschließlich für die Therapie der schweren Psoriasis zugelassen. Hier sind unter anderem Ciclosporin, Methotrexat und Retinoide zu nennen. All diese immunsuppressiv und teilweise

zytostatisch wirkenden Substanzen bergen Nebenwirkungen und Langzeittoxizitäten wie z. B. Zytopenien, Nephro- und Hepatotoxizität, erhöhtes Malignitätsrisiko, Hypertonie und gastro-intestinale Beschwerden (Biogen 2016; Novartis Pharma 2015b; Pfizer 2016). Eine Langzeittherapie mit Ciclosporin sollte daher beispielsweise spätestens nach einem oder zwei Jahren kritisch überprüft und ein Auslassversuch unternommen werden (KBV 2014; Nast et al. 2011). Die Wirksamkeit von Acitretin ist nicht mit der Wirksamkeit anderer Therapieoptionen vergleichbar und es wird daher nicht in der Leitlinie empfohlen. Als schwerwiegendste Nebenwirkung der Fumarsäureester ist die progressive multifokale Leukoencephalopathie zu nennen (Biogen 2016; Nast et al. 2011).

Aufgrund von Nebenwirkungen und Langzeittoxizität kommt es oft zum Therapieabbruch. Weitere Gründe für den Abbruch der Therapie liegen vielfach im Verlust der Wirkung bzw. unzureichender Wirkung der Therapie.

In einer Studie von Arnold et al. aus dem Jahr 2016 wurde gezeigt, dass die Dauer der Anwendung von konventionellen systemischen Therapien (untersucht wurden Fumarsäureester, Methotrexat, Acitretin und Ciclosporin) deutlich kürzer ist als bei Adalimumab, Etanercept, und Ustekinumab (Arnold et al. 2016). Die Dauer der Anwendung von Infliximab hingegen war vergleichbar mit denen der konventionellen systemischen Therapien.

So betrug die mittlere Anwendungsdauer der konventionell systemischen Therapien und Biologika insgesamt 38,7 Monate. Alle untersuchten konventionellen systemischen Therapien wurden vor Erreichen dieser mittleren Anwendungsdauer abgesetzt. Fumarsäureester wurden dabei mit durchschnittlich 35,6 Monaten von den konventionellen systemischen Therapien noch am längsten angewendet. Die übrigen konventionellen systemischen Therapien wurden durchschnittlich lediglich 8,4 bis 22,6 Monate lang angewendet. Im Gegensatz zu den Anwendungsdauern der konventionellen systemischen Therapien wurden Biologika durchschnittlich für 44,3 bis 56,0 Monate eingesetzt – mit Ausnahme von Infliximab (durchschnittliche Anwendungsdauer: 29,5 Monate) (Arnold et al. 2016).

Neben den verträglichkeitsbedingten Therapieabbrüchen ist ebenfalls die Dauer bis zum Erreichen des Therapieziels, beispielsweise des PASI 75, zu beachten, die unter konventioneller Therapie länger dauert. Für Methotrexat und Fumarsäureester wurde nach 16 Wochen ein Erreichen des PASI 75 bei zwischen 50 und 70% der Patienten beobachtet. Im Gegensatz dazu wurde ein entsprechender Therapieerfolg z. B. unter Infliximab bereits nach 10 Wochen bei 80% der Patienten gesehen (Pathirana et al. 2009).

Phototherapie

Unter Phototherapie zeigen die Patienten ein generell rasches Therapieansprechen: So erreichen über 75% der Patienten das Therapieziel PASI 75 bereits nach 4 – 6 Wochen (Pathirana et al. 2009). Eine große Limitierung der Phototherapie stellt jedoch die Tatsache dar, dass UV-Strahlung ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung des hochgradig malignen schwarzen Hautkrebses (malignes Melanom) ist. Während die Kanzerogenität der durch Psoralen verstärkten UV-A Bestrahlung (PUVA) als gesichert gilt, wird eine potentielle

Kanzerogenität der UV-B-Phototherapie kritisch diskutiert (Herzinger et al. 2016; Hölzle et al. 2003). Aus diesem Grund und trotz der besseren Wirksamkeit der PUVA wird die UV-B-Therapie als Phototherapie der ersten Wahl empfohlen (Nast et al. 2011).

Mit 3 bis zu 5 Anwendungen pro Woche ist die Phototherapie mit einem erhöhten Zeitaufwand für den Patienten verbunden. Eine Anwendung ist nur in speziell ausgerüsteten medizinischen Einrichtungen möglich. Häufig führt diese Einschränkung zu einer Begrenzung des Einsatzes der Phototherapie.

Trotz der Empfehlung der Phototherapie als Induktionstherapie ist langfristig mit Lichtschäden der Haut und vorzeitiger Hautalterung mit einem zusätzlich erhöhten Malignitätsrisiko zu rechnen (Herzinger et al. 2016; Hölzle et al. 2003; Nast et al. 2011).

Biologika

Zu den Biologika gehören TNF- α -Inhibitoren, der IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab und IL-17-Inhibitoren. TNF- α -Inhibitoren und Ustekinumab sind etablierte Therapien in der Behandlung der Psoriasis und werden von der Leitlinie als Therapien empfohlen.

Die Wirksamkeit, Verträglichkeit und das Nebenwirkungsprofil von Biologika sind im Allgemeinen überlegen als die von konventionellen systemischen Therapien. Dennoch kommt es auch unter diesen Therapien zu Wirkverlusten, Nebenwirkungen und Kontraindikationen. TNF- α -Inhibitoren weisen z. B. einen ausgeprägten immunsuppressiven Effekt auf, was u.a. an der Reaktivierung einer zuvor latenten – d.h. vom Immunsystem eingrenzbar – Tuberkulose sichtbar werden kann (MSD 2016; Pfizer 2017). Bei Infliximab besteht zusätzlich der Nachteil, dass es sich hierbei nicht um einen vollständig humanen Antikörper handelt, sondern um einen chimären, human-murinen Antikörper. Somit ist ein Risiko für die Entwicklung gegen Infliximab gerichteten Antikörpern gegeben, was zu einem Therapieversagen führen kann (MSD 2016).

Bei IL-17-Inhibitoren kann es zu gelegentlichen, nicht-schwerwiegenden Candida-Infektionen kommen. Als weiterer Klasseneffekt ist beobachtet worden, dass unter der Therapie Neuerkrankungen und Exazerbationen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auftraten (LEO 2017; Lilly 2016; Novartis Pharma 2017). Brodalumab wirkt nicht direkt als IL-17A-Hemmer, sondern inhibiert den IL-17-Rezeptor. Er zeigt bis jetzt als einziger IL-17-Inhibitor ein offenbar erhöhtes Suizidrisiko. Daher sollte eine Therapie mit Brodalumab kritisch hinterfragt und Patienten streng im Hinblick auf ein suizidales Verhalten beobachtet werden (LEO 2017).

In der oben aufgeführten Studie von Arnold et al. aus dem Jahr 2016 wurden neben dem Vergleich der Anwendungsdauern auch die Gründe für einen Therapieabbruch erhoben. Hierbei zeigte sich für Biologika eindeutig, dass die Therapie vorwiegend wegen mangelnder Wirksamkeit bei Hautläsionen abgebrochen wurde. Für Ustekinumab, Adalimumab, Infliximab und Etanercept betrug der entsprechende Anteil 6,8%, 19,0%, 20,0% bzw. 28,3%, in Bezug auf alle in die Studie eingeschlossenen Patienten (Arnold et al. 2016).

Darüber hinaus untersuchte eine Analyse eines dänischen Registers die Therapieverweildauer von Biologika bei Psoriasis-Patienten. In die Auswertung wurden 2.161 Patienten eingeschlossen, die zwischen 2007 und 2017 ein Biologikum (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Secukinumab oder Ustekinumab) für mindestens einen Monat erhielten. Die Auswertung hinsichtlich fehlender Wirksamkeit zeigt bei Patienten, die gemäß Fachinformation behandelt wurden, dass im Vergleich zu Ustekinumab und Adalimumab die Therapieverweildauern unter Secukinumab wesentlich kürzer waren. Die kürzesten Therapieverweildauern wurden unter Infliximab, gefolgt von Etanercept beobachtet (Egeberg et al. 2017b).

Fazit der Limitationen aktuell zugelassener Therapieoptionen:

Wie in diesem Abschnitt beschrieben, bergen die derzeit für die Psoriasis zugelassenen Therapien Limitationen wie z. B. Wirkverluste im Laufe der Erkrankung, Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Diese können zu vergeblichen Therapieversuchen und erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten führen. Daher werden neue Therapien benötigt, die eine langfristige hohe Wirksamkeit besitzen und dazu führen, dass Patienten nicht mehr in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt sind, sowie ein gutes und sicheres Verträglichkeitsprofil ohne Langzeittoxizitäten besitzen.

Bedarfsdeckung durch Guselkumab

Mit Guselkumab steht ein sehr wirksames und sicheres Biologikum zur Verfügung, dessen Überlegenheit in der Wirksamkeit, Verbesserung der Lebensqualität und der Sicherheit in direkt vergleichenden Studien gegenüber Fumarsäureester bzw. Adalimumab gezeigt wurde.

In den vergleichenden Studien zeigt sich unabhängig von Geschlecht, Alter, Körpergewicht oder Vortherapien die sehr gute Wirksamkeit in einer Freiheit von schwerwiegenden Hautsymptome, gemessen am PASI 100.

Diese langfristige Abheilung konnte zu Woche 48 bei 44,7% der Patienten der Teilpopulation B unter Therapie mit Guselkumab nachgewiesen werden. Die langfristige Wirkung zeigt sich insbesondere in der 90%igen Verbesserung des PASI-Scores bei Patienten, die sowohl zu Woche 24 als auch Woche 48 angesprochen haben. Mit einem Anteil von 69,3% erreichten deutlich mehr Patienten unter Guselkumab als unter Adalimumab (44,9%) eine langfristige Wirksamkeit, gemessen an einer anhaltenden PASI 90-Response. Neben der Abheilung der psoriatischen Plaques ist der Patient auch von den anderen als sehr belastend empfundenen Hautsymptomen wie Juckreiz, Schmerz und Schuppung langfristig befreit. Die Effektschätzer (Relatives Risiko) der PSSD Komponenten Juckreiz, Schmerz und Schuppung von jeweils 0 (keine Symptome) lagen zu Woche 48 zwischen 1,57 und 1,89. Unter der Therapie mit Guselkumab heilen nicht nur die psoriatischen Plaques nachhaltig ab, auch die langfristige Freiheit von Psoriasis-bedingten Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des DLQI von 0 oder 1, wird bei 55,3% der Patienten unter Guselkumab zu Woche 48 im Vergleich zu nur 36,5% der Patienten unter Adalimumab erreicht.

Aus den bisherigen Erfahrungen zu Guselkumab (mit insgesamt 1.583 Patienten aus Studien der Phase 2 und 3 sowie weiteren 60 Patienten aus der Studie POLARIS) ergibt sich ein sehr gutes Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil. Eine der wesentlichen Limitationen bei konventionellen systemischen Therapien zeigt sich vor allen in der Sicherheit. Es kam unter der Therapie mit Guselkumab in der Studie POLARIS (Teilpopulation A) zu einer bedeutsamen Vermeidung von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten. In der genannten Studie hat kein Patient aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abgebrochen im Vergleich zu 27,6% der Patienten unter Fumarsäureester. Zudem wurde die überlegende Wirksamkeit von Guselkumab in der Abheilung psoriatischer Plaques und Freiheit von Psoriasis-bedingten Einschränkungen der Lebensqualität auch in der Teilpopulation A im Vergleich zu Fumarsäureester nachgewiesen.

Die Wirksamkeit und das gute Sicherheitsprofil von Guselkumab beruhen auf seinem Wirkprinzip als derzeit einziger zugelassener, reiner IL-23-Inhibitor. Guselkumab inhibiert einen frühen Schlüsselmechanismus der Entzündungskaskade, bei dem das entzündungsfördernde Zytokin IL-23, das spezifisch an der Pathogenese der Psoriasis beteiligt ist, neutralisiert wird. Somit werden das Überleben und die Vermehrung von pathologischen TH17-Immunzellen inhibiert, die für das Entstehen der Psoriasis entscheidend sind.

Die bisherigen Erkenntnisse sprechen dafür, dass Guselkumab eine langanhaltende Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit besitzt, die sich aus dem Wirkmechanismus auf zellulärer Ebene und der Wirkung an einem frühen Schlüsselmechanismus der Entzündungskaskade ergeben. Nach derzeitigen Wissen reguliert Guselkumab das überaktive Immunsystem und fördert somit eine Rebalancierung des Immungleichgewichts.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis der deutschen Gesamtbevölkerung wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Das genaue Vorgehen zur Informationsbeschaffung ist in Abschnitt 3.2.6 beschrieben.

Um die 1-Jahresprävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in Deutschland für das Jahr 2016 zu bestimmen, wurde die Hochrechnung des Statistischen Bundesamtes (Stichtag 31.12.2016) für die deutsche Gesamtbevölkerung herangezogen (Destatis 2017a). Für alle weiteren Berechnungen in diesem Abschnitt wurde von einer Gesamtbevölkerung von 81.478.000 ausgegangen. Die Herleitung der 1-Jahresprävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in Deutschland für das Jahr 2016 wurde basierend auf den identifizierten Quellen in drei aufeinanderfolgenden Schritten bestimmt:

1. Prävalenz der Psoriasis
2. Prävalenz der Plaque-Psoriasis
3. Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis

1. Schritt: Prävalenz der Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung

Zur Bestimmung der Prävalenz der Psoriasis wurden die Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche herangezogen. Über mehrere Quellen und somit mehrere Jahre hinweg wurde eine konsistente 1-Jahresprävalenz von 2,5% festgestellt (Augustin et al. 2008b; Augustin et al. 2010; Schäfer et al. 2011). Deshalb ist von einer konstanten Prävalenzrate auszugehen, die sich auch nicht für das Jahr 2016 geändert hat.

Ausgehend von einer deutschen Gesamtbevölkerung von 81.478.000 (Stichtag: 31.12.2016) und einer Prävalenzrate von 2,5% sind 2.036.950 Patienten im Jahr 2016 von einer Psoriasis betroffen ($81.478.000 * 0,025 = 2.036.950$).

2. Schritt: Prävalenz der Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung

Zur Bestimmung der Prävalenz der Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung wurden Quellen aus der orientierenden Literaturrecherche herangezogen. Als relevante Quellen wurden dabei die Publikationen von Boehncke et al. 2015, von Nestle et al. 2009, sowie von Augustin et al. 2010 identifiziert. Boehncke et al. berichten, dass es sich in ca. 90% der Fälle einer Psoriasis Diagnose um eine Plaque-Psoriasis handelt (Boehncke und Schön 2015). Unterstützend dazu, berichten Nestle et al. von einem Anteil von 85% bis 90% mit Plaque-Psoriasis (Nestle et al. 2009). In Bezug auf die Prävalenzrate der Psoriasis von 2,5%, ergibt dies eine Prävalenzrate mit einer Spanne von 2,13% – 2,25% in der deutschen Gesamtbevölkerung ($2,5% * 0,85 = 2,13%$ und $2,5% * 0,9 = 2,25%$). Augustin et al. berichten dazu unterstützend, dass 2,1% der deutschen Bevölkerung an einer Plaque-Psoriasis leiden (Augustin et al. 2010).

Aufgrund der Schwankung der Prävalenzangaben zur Plaque-Psoriasis in den verschiedenen Publikationen, wird die 1-Jahresprävalenz für das Jahr 2016 mit einer Spanne (2,1% bis 2,25%) angegeben. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 81.478.000 sind 1.711.038 bis 1.833.255 Patienten von einer Plaque-Psoriasis betroffen (untere Grenze: $81.478.000 * 0,021 = 1.711.038$; obere Grenze: $81.478.000 * 0,0225 = 1.833.255$).

3. Schritt: Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung

Die Plaque-Psoriasis wird weiterhin in einen „leichten“ und einen „mittelschweren bis schweren“ Schweregrad unterschieden. Für die Einteilung in die unterschiedlichen Schweregrade werden der „Body Surface Area“ (BSA) Wert, der „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI) Wert, sowie der „Dermatology Life Quality Index“ (DLQI) Wert des Patienten herangezogen (Mrowietz et al. 2011; Nast et al. 2011). Der BSA und PASI Wert geben Aufschluss über die Schwere und betroffene Hautanteile der Plaque-Psoriasis, während der DLQI Wert Auskunft über die Lebensqualität des Patienten gibt. Dabei indiziert ein hoher DLQI-Wert eine schlechte Lebensqualität (Finlay und Khan 1994). Ein europäisches Konsensuspapier (Mrowietz et al. 2011) gibt eine genaue Definition des milden und mittelschweren bis schweren Schweregrads basierend auf den genannten Schwellenwerten an. Tabelle 3-2 zeigt die Einteilungskriterien.

Tabelle 3-2: Definition des Schweregrads der Plaque-Psoriasis anhand der Parameter BSA, PASI und DLQI (Mrowietz et al. 2011; Nast et al. 2011)

Schweregrad	BSA oder PASI	DLQI
Leicht	≤ 10	$\leq 10^a$
Mittelschwer bis schwer	> 10	> 10

a: Weist der Patient einen BSA oder PASI Wert von ≤ 10 in Verbindung mit einem DLQI Wert von > 10 auf, kann die Diagnose eines mittelschweren bis schweren Schweregrads gestellt werden.

Demnach inkludiert die Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis alle Patienten mit einem BSA oder PASI Wert von > 10 in Verbindung mit einem DLQI Wert von > 10 . Außerdem können laut Konsensuspapier Patienten mit einem BSA oder PASI Wert von ≤ 10 in Verbindung mit einem DLQI Wert von > 10 , also einer geringen Lebensqualität (trotz niedrigem PASI), dazuzählen (Mrowietz et al. 2011). Durch diese stark verminderte Lebensqualität (DLQI > 10), sollten Patienten mit einem PASI-Wert ≤ 10 nicht als leichte Fälle betrachtet werden, die in der Regel mit topischen Therapien behandelt werden. Diese Patienten sollten als mittelschwere bis schwere Fälle betrachtet werden, welche eine systemische Therapie benötigen, um somit die Lebensqualität des Patienten wieder zu steigern.

Augustin et al. berichten in ihrer Publikation von 2008, dass etwa 23% der Plaque-Psoriasis Patienten einen PASI- sowie DLQI-Wert von > 10 haben (Augustin et al. 2008a). Aufgrund der geringen Größe der Stichprobe von 1.341 betrachteten Patienten ist dieser Wert mit Unsicherheiten sowohl für eine Überschätzung als auch eine Unterschätzung behaftet. Außerdem werden Patienten mit einem BSA oder PASI Wert von ≤ 10 in Verbindung mit einem DLQI Wert von > 10 nicht berücksichtigt, obwohl sie laut des Konsensuspapiers dem mittelschweren bis schweren Grad der Plaque-Psoriasis zugehören können. Bezieht man diese Patienten (PASI oder BSA < 10 in Verbindung mit einem DLQI Wert von > 10) mit ein, leiden 34% der Plaque-Psoriasis Patienten an einer mittelschweren bis schweren Form.

Die Auswertung der „PsoHealth“ Studie von Augustin et al. aus dem Jahr 2008 ergab, dass etwa 11% aller Plaque-Psoriasis-Patienten an einer schweren Psoriasis und 27% an einer mittelschweren Psoriasis leiden. Insgesamt weisen somit 39% der Patienten einen PASI >10 auf (Augustin et al. 2008b). Bei Betrachtung dieses Wertes müssen sowohl Faktoren für eine Überschätzung, als auch Faktoren für eine Unterschätzung berücksichtigt werden. Auf der einen Seite ist von einer Überschätzung auszugehen, da die Patienten nur nach ihrem PASI-Wert eingeteilt wurden und nicht in Verbindung mit dem DLQI Wert.

Zusätzlich ist die Überschätzung dadurch begründet, dass lediglich Patienten aus dermatologischen Praxen und Zentren eingeschlossen wurden. Da sich Patienten mit einem leichten Grad der Plaque-Psoriasis meist in Behandlung bei ihrem Hausarzt befinden und mit topischen Therapien behandelt werden, ist davon auszugehen, dass sich in den spezialisierten Zentren vermehrt Plaque-Psoriasis Patienten mit einem mittelschweren bis schweren Krankheitsgrad wiederfinden. Auf der anderen Seite muss ebenfalls von einer Unterschätzung ausgegangen werden, da aufgrund der Nichtberücksichtigung des DLQI Wertes Patienten mit einem BSA oder PASI Wert von ≤ 10 in Verbindung mit einem DLQI Wert von > 10 nicht berücksichtigt wurden (Augustin et al. 2008b). 32% der Patienten zeigen einen DLQI Wert von > 10 unabhängig vom PASI Wert.

In dem Bericht zur Epidemiologie und Pathogenese der Psoriasis von Boehncke et al. (2015) wird eine Spanne von 20% bis 30% der Patienten angegeben, die an einer mittelschweren bis schweren Psoriasis leiden (Boehncke und Schön 2015). Da in diesem Bericht keine detaillierte Angabe zur Plaque-Psoriasis gemacht wird, ist dieser Wert mit einer Unsicherheit sowohl für eine Überschätzung als auch eine Unterschätzung behaftet. Es liegen keine weiteren relevanten Quellen vor, welche eine geringere Unsicherheit aufweisen und somit eine genauere Bestimmung erlauben lassen.

Aufgrund der starken Abweichungen und Unsicherheiten in Bezug auf den Anteil der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis Patienten wird die Schätzung mittels einer Spanne von 20% bis 39% angegeben (Augustin et al. 2008a; Augustin et al. 2008b; Boehncke und Schön 2015).

Abbildung 3-4 fasst die Bestimmung der Prävalenzrate des Jahres 2016 zusammen.

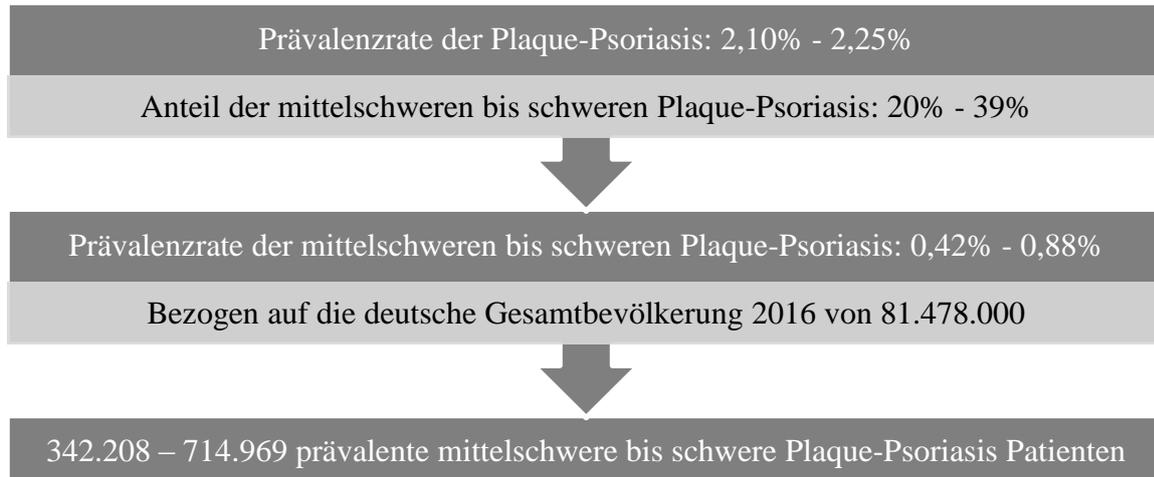


Abbildung 3-4: Bestimmung der Prävalenzrate der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung 2016.

Ausgehend von einer gesamten Prävalenzrate der Plaque-Psoriasis von 2,10% - 2,25% und einem Anteil von 20% bis 39% mittelschwerer bis schwerer Fälle ergibt sich eine Prävalenzrate von 0,42% bis 0,88% für die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung 2016 von 81.478.000 ergibt dies 342.208 – 714.969 prävalente mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis Patienten.

Zusammenfassung

Tabelle 3-3 fasst die Herleitung der einzelnen Schritte zur Ermittlung der Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in Deutschland mit Angabe der Quellen zusammen.

Tabelle 3-3: Bestimmung der 1-Jahresprävalenz von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2016

Population	Anteil	Anzahl in der Gesamtbevölkerung 2016 ^a	Quellen
1) Prävalenz der Psoriasis	2,50%	2.036.950	(Augustin et al. 2008b) (Augustin et al. 2010) (Schäfer et al. 2011)
2) Prävalenz der Plaque-Psoriasis	2,10% – 2,25%	1.711.038 – 1.833.255	(Boehncke und Schön 2015) (Nestle et al. 2009) (Augustin et al. 2010)
3) Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	0,42% – 0,88%	342.208 – 714.969	(Augustin et al. 2008a) (Augustin et al. 2008b) (Boehncke und Schön 2015) (Mrowietz et al. 2011)

a: Gesamtbevölkerung 2016: 81.478.000

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

In der Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung von Schäfer et al. im Jahr 2010 wurde die Psoriasis-Population (n=33.981) nach Alter und Geschlecht stratifiziert (Schäfer et al. 2011). Die Prävalenzrate stieg kontinuierlich von 0,74% bei Patienten unter 20 Jahren bis 4,16% bei Patienten zwischen 70 und 79 Jahren. Patienten zwischen 50 und 79 Jahren bilden den größten Anteil mit einer Prävalenzrate zwischen 3,99% und 4,18%, was auch von Augustin et al. (2010) festgestellt wurde (Augustin et al. 2010).

In Bezug auf das Geschlecht, zeigten Frauen eine leicht höhere Prävalenzrate bis zum Alter von 30 Jahren im Vergleich zu Männern (20-29 Jahre: Frauen=1,87%; Männer=1,58%). Ab 30 Jahren zeigten Männer eine etwas höhere Prävalenzrate im Vergleich zu Frauen (30-39 Jahre: Frauen=2,49%; Männer=2,52%). Im Alter von 70 bis 79 Jahren lag die Prävalenzrate von Männern bei 4,51% verglichen mit einer Prävalenzrate von Frauen bei 3,73% (Schäfer et al. 2011).

Eine Berücksichtigung dieser spezifischen Unterschiede in den Prävalenzraten würde die zuvor beschriebene Unsicherheit erhöhen, deshalb wird auf eine Berücksichtigung in der weiteren Berechnung verzichtet.

Gewichtsspezifische Unterschiede

Die nationale Studie „PsoHealth3“, in welcher 1.265 Patienten eingeschlossen wurden, zeigt dass Psoriasis Patienten tendenziell als übergewichtig einzustufen sind. Die Ergebnisse aus der von 2013 bis 2014 durchgeführten Studie ergaben, dass Psoriasis Patienten im Durchschnitt einen BMI von 28 aufweisen, welcher signifikant höher ist als der BMI der Normalbevölkerung von 25,9 (Destatis 2017b).

Dieser erhöhte BMI zeigte sich auch in einem Vergleich mehrerer Studien, welcher von Augustin et al. durchgeführt wurde. Der BMI in den verschiedenen Studien lag zwischen 26,9 und 28,7 und somit immer höher als der BMI der Normalbevölkerung (25,9). Die weitere Analyse des Durchschnittsgewichts stützt diese Erkenntnis. Das Durchschnittsgewicht der Psoriasis Patienten in den verschiedenen Studien lag zwischen 79 kg und 87,2 kg. Ein Vergleich mit dem Durchschnittsgewicht der Normalbevölkerung von 76,3 kg (Mikrozensus 2013) zeigt, dass Psoriasis Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von 83,1 kg tendenziell übergewichtig sind (Augustin et al. 2014; Destatis 2017b; Jacobi et al. 2015).

Bestimmung der Inzidenz der Psoriasis in Deutschland

Zur Bestimmung der Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in Deutschland wurde wie bereits zur Bestimmung der Prävalenz die Hochrechnung der Gesamtbevölkerung des Statistischen Bundesamtes herangezogen (Destatis 2017a). Für alle weiteren Berechnungen in diesem Abschnitt wurde von einer Gesamtbevölkerung von 81.478.000 Bürgern ausgegangen. Die Herleitung der Inzidenz für das Jahr 2016 wurde in drei aufeinanderfolgenden Schritten basierend auf den identifizierten Quellen bestimmt:

1. Inzidenz der Psoriasis
2. Inzidenz der Plaque-Psoriasis
3. Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis

1. Schritt: Inzidenz der Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung

Die Literaturrecherche ergab keine Treffer für die Inzidenzrate in Deutschland. Deshalb wurde die Literaturrecherche auf die Inzidenzrate anderer europäischer Länder ausgeweitet. Dabei wurden zwei relevante Studien identifiziert. An erster Stelle ist die systematische Übersicht von Michalek et al. aus dem Jahr 2016 zu erwähnen, welche Ergebnisse zur Inzidenz und Prävalenz verschiedener Studien weltweit zusammenfasst (Michalek et al. 2017). Auf Basis dieser Übersicht wurden relevante Studien in Großbritannien, Niederlande und Italien identifiziert (Donker et al. 1998; Huerta et al. 2007; Vena et al. 2010). Des Weiteren wurde eine aktuelle Publikation von Egeberg et al. aus dem Jahr 2017 herangezogen, welche Angaben zur Inzidenz in Dänemark macht (Egeberg et al. 2017a). Die genauen Werte der Studien können Tabelle 3-4 entnommen werden.

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

Land	Inzidenzrate	Jahr	Quelle
Systematische Übersicht von (Michalek et al. 2017)			
Großbritannien	0,14%	1996 – 1997	(Huerta et al. 2007)
Niederlande	0,13%	1987 – 1988	(Donker et al. 1998)
Niederlande	0,12%	1995	(Donker et al. 1998)
Italien	0,32% ^a	2001	(Vena et al. 2010)
Italien	0,23% ^a	2005	(Vena et al. 2010)
Weitere Publikationen			
Dänemark	0,14%	2003 – 2012	(Egeberg et al. 2017a)
a: Es wurden nur Patienten ab dem 18. Lebensjahr berücksichtigt.			

Zusammenfassend wurde über die einzelnen europäischen Länder hinweg eine Inzidenzrate von 0,12% bis 0,32% festgestellt. Die höheren Inzidenzraten von 0,23% und 0,32% bei Vena et al. sind damit begründet, dass in dieser Studie lediglich Patienten ab dem 18. Lebensjahr berücksichtigt worden sind (Vena et al. 2010). Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz der unter 18-Jährigen ist sehr gering, weshalb die Prävalenz- und Inzidenzraten für Deutschland für die Gesamtbevölkerung berechnet wurden (Egeberg et al. 2017a; Schäfer et al. 2011).

Es kann anhand der verfügbaren Literatur davon ausgegangen werden, dass die Inzidenzraten innerhalb Europas vergleichbar sind und somit auf die deutsche Bevölkerung übertragen werden können. Jedoch ist diese Schätzung der Inzidenzrate mit einer hohen Unsicherheit behaftet, da die Daten nicht in Deutschland erhoben wurden. Außerdem weisen die Publikationen unterschiedliche Einschlusskriterien auf, weshalb die Inzidenzrate mit einer Spanne (0,12% bis 0,32%) angegeben wird.

Ausgehend von einer deutschen Gesamtbevölkerung von 81.478.000 (Stichtag: 31.12.2016) und einer Inzidenzrate von 0,12% bis 0,32% sind 97.774 – 260.730 Patienten im Jahr 2016 mit einer Psoriasis diagnostiziert worden ($81.478.000 \cdot 0,0012 = 97.774$ und $81.478.000 \cdot 0,0032 = 260.730$).

2. Schritt: Inzidenz der Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung

Die erweiterte orientierende Literaturrecherche zur Bestimmung der Inzidenz der Plaque-Psoriasis ergab keine zusätzlichen relevanten Quellen. Da es sich bei der Psoriasis um eine nicht tödliche Krankheit handelt und die Literatur keine wesentlichen Unterschiede zwischen Prävalenz und Inzidenz der Krankheit beschreibt, wurde der hergeleitete Prävalenz-Anteil der Plaque-Psoriasis an der Psoriasis zur Berechnung herangezogen. Dieser Anteil beträgt 84% bis 90%.

Abbildung 3-5 fasst die Bestimmung der Inzidenzrate des Jahres 2016 zusammen.

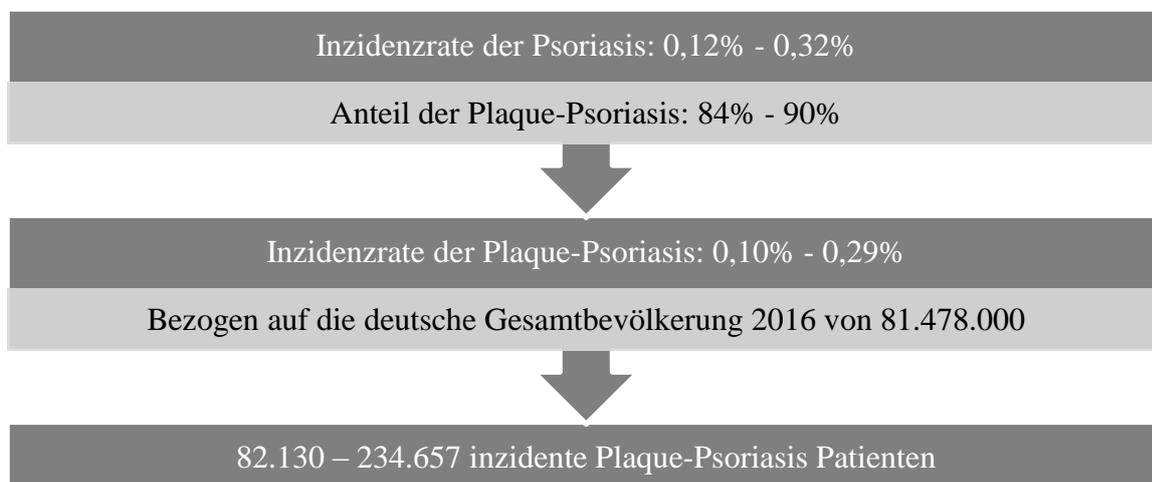


Abbildung 3-5: Bestimmung der Inzidenz der Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung 2016.

Ausgehend von einer Inzidenzrate der Psoriasis von 0,12% bis 0,32% und einem Anteil der Plaque-Psoriasis von 84% bis 90% an der Psoriasis, ergibt sich eine Inzidenzrate der Plaque-Psoriasis von 0,10% bis 0,29%. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung 2016 von 81.478.000, wurden 82.130 bis 234.657 Patienten im Jahr 2016 mit einer Plaque-Psoriasis diagnostiziert.

3. Schritt: Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung

Es liegen keine Daten vor, welche eine Bestimmung der Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung zulassen würden. Deshalb wurde wie bereits in Schritt 2 der hergeleitete Prävalenz-Anteil der mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis herangezogen. Dieser Anteil beträgt 20% bis 39%.

Abbildung 3-6 fasst die Bestimmung der Inzidenz im Jahr 2016 in der deutschen Gesamtbevölkerung zusammen.

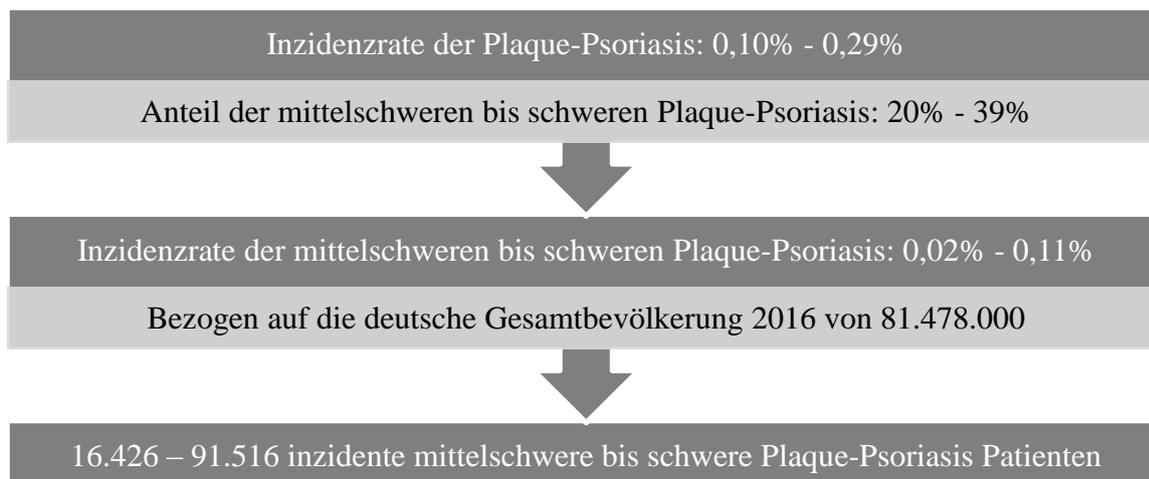


Abbildung 3-6: Bestimmung der Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung 2016.

Ausgehend von einer Inzidenzrate der Plaque-Psoriasis von 0,10% bis 0,29% und einem Anteil der mittelschweren bis schweren Formen von 20% bis 39% an der Plaque-Psoriasis, ergibt sich eine Inzidenzrate der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis von 0,02% bis 0,11%. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung 2016 von 81.478.000, wurden 16.426 bis 91.516 Patienten im Jahr 2016 mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis diagnostiziert.

Zusammenfassung

Tabelle 3-5 fasst die Herleitung der einzelnen Schritte zur Ermittlung der Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in Deutschland mit Angabe der Quellen zusammen.

Tabelle 3-5: Bestimmung der Inzidenzrate sowie der inzidenten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2016

Population	Anteil	Anzahl in der Gesamtbevölkerung 2016a	Quellen
1. Inzidenz der Psoriasis	0,12% – 0,32%	97.774 – 260.730	(Michalek et al. 2017) (Egeberg et al. 2017a)
2. Inzidenz der Plaque-Psoriasis	0,10% – 0,29%	82.130 – 234.657	(Boehncke und Schön 2015) (Nestle et al. 2009) (Augustin et al. 2010)
3. Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis	0,02% – 0,11%	16.426 – 91.516	(Augustin et al. 2008a) (Augustin et al. 2008b) (Boehncke und Schön 2015) (Mrowietz et al. 2011)

a: Gesamtbevölkerung 2016: 81.478.000

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

Basierend auf den konstanten Angaben zur Prävalenz über die letzten Jahre werden in den kommenden fünf Jahren keine wesentlichen Veränderungen hinsichtlich der Prävalenzrate der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis erwartet (Augustin et al. 2008a; Augustin et al. 2008b; Augustin et al. 2010; Boehncke und Schön 2015; Mrowietz et al. 2011; Schäfer et al. 2011). Da in der Literatur keine wesentlichen Unterschiede der Prävalenz und der Inzidenz beschrieben wurden, werden für die Inzidenz ebenfalls keine Veränderungen erwartet.

Zur Bestimmung der prävalenten mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis Patienten in den kommenden 5 Jahren wurde die hochgerechnete Bevölkerungsentwicklung des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Ausgehend von einer Prävalenzrate von 0,42% bis 0,88% errechnen sich folgende Prävalenzen.

Tabelle 3-6: Fünf-Jahresprognose der prävalenten mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung

Jahr	Bevölkerung	Anzahl
2017	81.554.000	342.527 – 715.636
2018	81.573.000	342.607 – 715.803
2019	81.533.000	342.439 – 715.452
2020	81.434.000	342.023 – 714.583
2021	81.274.000	341.351 – 713.179
2022	81.102.000	340.628 – 711.670

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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)
Guselkumab	180.275 – 376.646	157.921 – 329.941
	Teilpopulation A: 69.400 – 144.996	Teilpopulation A: 60.794 – 127.016
	Teilpopulation B: 110.875 – 231.650	Teilpopulation B: 97.127 – 202.925

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.

Teilpopulation A

Diese Population umfasst Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Die Herleitung der Zielpopulation für Teilpopulation A aus dem Dossier der Frühen Nutzenbewertung von Secukinumab wurde vom G-BA als valide anerkannt und in den G-BA Beschlüssen von 2017 für Secukinumab und Ixekizumab bestätigt (G-BA 2017b, 2017c; Novartis Pharma 2015a). Janssen kommt in seiner Herleitung der epidemiologischen Kennzahlen zu einem ähnlichen Ergebnis. Deshalb werden die Methodik aus dem Beschluss zu Secukinumab für dieses Dossier übernommen (G-BA 2015b).

Die Berechnung der Zielpopulation der GKV-Patienten wurde auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 ermittelten prävalenten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis durchgeführt. Die Herleitung der Zielpopulation erfolgt in drei Schritten:

1. Schritt: Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung
2. Schritt: Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei GKV-Versicherten
3. Schritt: Prävalenz der systemisch behandelten Patienten
4. Schritt: Prävalenz der Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen

1. Schritt: Bestimmung der Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung

Die Prävalenzrate der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung wurde für das Jahr 2016 in Abschnitt 3.2.3 hergeleitet. Dabei wurde eine Prävalenzrate von 0,42% bis 0,88% bestimmt (Augustin et al. 2008a; Augustin et al. 2008b; Boehncke und Schön 2015). Die Größe der Spanne ergibt sich aus Unterschieden in den Studien, wie z. B. Limitationen im Patienteneinschluss oder kleinen Studiengrößen.

Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2016 von 81.478.000 Einwohnern ergeben sich 342.208 bis 714.969 prävalente mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis Patienten.

2. Schritt: Bestimmung der Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei GKV-Versicherten

Im Jahr 2016 wurden 71.405.000 GKV-Versicherte erfasst (BMG 2017). Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2016 von 81.478.000 ergibt das einen Anteil von 87,6% ($(71.405.000/81.478.000)*100 = 87,6\%$).

Demnach ergeben sich 299.774 bis 626.312 Plaque-Psoriasis-Patienten mit einem mittelschweren bis schweren Krankheitsgrad unter den GKV-Versicherten ($342.208*0,876 = 299.774$ und $714.969*0,876 = 626.312$).

3. Schritt: Bestimmung der Prävalenz der Patienten, die systemisch behandelt werden

Nast et al. 2008 untersuchten in einer Studie aus dem Jahr 2006 den Anteil der systemisch therapierten Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis (Nast et al. 2008). Die Ergebnisse offenbarten eine Unterversorgung, da nur 30% der Patienten eine systemische Therapie erhielten, obwohl laut S3-Leitlinie alle diese Patienten für eine systemische Therapie geeignet wären. Somit kommen nur 30% der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis Patienten für eine systemische Behandlung in Frage. Daraus folgend berechnet sich eine Anzahl von 89.932 bis 187.894 Patienten, die systemisch behandelt werden ($299.774*0,3 = 89.932$ und $626.312*0,3 = 187.894$).

4. Schritt: Bestimmung der Prävalenz der Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen

Da die Teilpopulation A implizit nur systemisch therapienaive Patienten umfasst, wird der Anteil komplementär zur Teilpopulation B hergeleitet. Die Publikation von Feldman et al. untersuchte die Abbruchrate verschiedener systemischer Therapien. Vor allem bei einer Langzeittherapie (nach 52 Wochen) zeigten sich erhöhte Abbruchraten. Bei einer Methotrexat Therapie wurde eine Abbruchrate von 17,5% festgestellt; bei Acitretin 28,4%; bei Ciclosporin 28,2% und bei einer PUVA-Therapie eine Abbruchrate von 26,7% (Feldman et al. 2005). Diese Werte können jedoch nicht aufsummiert werden, da einzelne Patienten mehrere Therapien abgebrochen haben können und somit mehrfach in den Abbruchraten vorkommen können.

Da laut S3-Leitlinie ein Biologikum erst nach dem Auftreten einer Unverträglichkeit oder einer Kontraindikation sowie bei mangelndem Erfolg benutzt werden soll, können die Daten aus dem PsoBest Register herangezogen werden (CVDERM und Jensen 2017). In dieser Studie wurden 32,4% der Patienten bei Einschluss mit einem Biologikum behandelt, der in der Größenordnung den zuvor beschriebenen Abbruchraten entspricht. Daraus ergibt sich ein komplementärer Anteil von 67,6% für Teilpopulation A. Dies entspricht 60.794 bis 127.016 Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen ($89.932 \cdot 0,6876 = 60.794$ und $187.894 \cdot 0,676 = 127.016$).

Zusammenfassung

Tabelle 3-8 fasst die Herleitung der Zielpopulation für Teilpopulation A für Guselkumab zusammen.

Tabelle 3-8: Bestimmung der Zielpopulation für Teilpopulation A von Guselkumab bei GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2016

Population	Anteil	Anzahl	Quelle
1. Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung 2016 ^a	0,42% – 0,88%	342.208 – 714.969	(Augustin et al. 2008b) (Augustin et al. 2010) (Boehncke und Schön 2015) (Mrowietz et al. 2011)
2. Anteil von 1.) Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei GKV-Versicherten	87,6%	299.774 – 626.313	(BMG 2017)
3. Anteil von 2.) Prävalenz der systemisch behandelten Patienten	30%	89.932 – 187.894	(Nast et al. 2008)
4. Anteil von 3.) Prävalenz, der Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	67,6%	60.794 – 127.016	(Feldman et al. 2005) (CVDERM und Jensen 2017)
a: Gesamtbevölkerung 2016: 81.478.000			

Teilpopulation B

Die Herleitung der Zielpopulation für Teilpopulation B aus dem Dossier der Frühen Nutzenbewertung von Apremilast wurde vom G-BA als valide anerkannt und in den G-BA Beschlüssen von Secukinumab und Ixekizumab bestätigt (Celgene 2015, G-BA 2017a, 2017b).

Teilpopulation B schließt erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ein, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Zur Bestimmung dieser Teilpopulation, geht Celgene GmbH mit der Annahme vor, dass ein Therapiewechsel nur aufgrund von Therapieversagen, eintretender Kontraindikation oder Intoleranz notwendig war, sowie das bei mit Biologika therapierten Patienten gemäß Fachinformation ebenfalls ein Therapieversagen, eine Kontraindikation oder eine Intoleranz vorausgegangen sein muss (Celgene 2015). Da die so berechnete Zielpopulation von Apremilast vom G-BA als valide erachtet wurde, wird die Teilpopulation B im Folgenden nach dieser Methodik und mit aktuellen Zahlen berechnet (G-BA 2015a).

Die Berechnung der Zielpopulation für Teilpopulation B der GKV-Patienten wurde auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 ermittelten prävalenten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis durchgeführt. Die Zielpopulation wurde in drei Schritten hergeleitet:

1. Schritt: Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung
2. Schritt: Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei GKV-Versicherten
3. Schritt: Prävalenz der Patienten, die unzureichend auf eine systemische Therapie angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen

1. Schritt: Bestimmung der Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung

Die Prävalenzrate der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung wurde für das Jahr 2016 in Abschnitt 3.2.3 hergeleitet. Dabei wurde eine Prävalenzrate von 0,42% bis 0,88% bestimmt (Augustin et al. 2008a; Augustin et al. 2008b; Boehncke und Schön 2015). Die Angabe der Spanne ergibt sich aus unterschiedlichen Unsicherheiten wie zum Beispiel Limitationen im Patienteneinschluss oder kleinen Studiengrößen.

Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2016 von 81.478.000 Einwohnern ergeben sich 342.208 bis 714.969 prävalente mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis Patienten.

2. Schritt: Bestimmung der Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei GKV-Versicherten

Im Jahr 2016 wurden 71.405.000 GKV-Versicherte erfasst (BMG 2017). Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2016 von 81.478.000 Einwohnern ergibt das einen Anteil von 87,6% ($(71.405.000/81.478.000)*100 = 87,6\%$).

Demnach ergeben sich 299.774 bis 626.312 Plaque-Psoriasis-Patienten mit einem mittelschweren bis schweren Krankheitsgrad unter den GKV-Versicherten ($342.208 * 0,876 = 299.774$ und $714.969 * 0,876 = 626.312$).

3. Schritt: Bestimmung der Prävalenz der Patienten, die unzureichend auf eine systemische Therapie angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen

Die Auswertung von Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen, welche für das Dossier von Apremilast von Gesundheitsforen Leipzig GmbH durchgeführt wurde, kommt zu dem Ergebnis, dass 23,51% der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis Patienten zur Teilpopulation B gehören. Jedoch wird bei diesem Wert von einer Unterschätzung ausgegangen, da Patienten, die eine erste systemische Therapie abbrechen und aus unbekanntem Gründen nicht auf eine zweite Therapie wechseln, nicht berücksichtigt werden. Da der Abbruch aufgrund von Therapieversagen, einer Kontraindikation oder einer Intoleranz geschah, zählen diese Patienten ebenfalls zur Teilpopulation B.

Da sich die Versorgungssituation in dem Therapiegebiet der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in den letzten Jahren vor allem durch die Verfügbarkeit von Biologika stark verändert hat, wird auf die aktuellen Einschlusszahlen der PsoBest Studie unter der Leitung von Prof. Dr. Augustin verwiesen (CVDERM und Jensen 2017). Gemäß der Einschlusszahl vom 31.07.2017 werden 32,4% der Patienten mit einem Biologikum behandelt. Jedoch muss hier weiterhin von einer Unterschätzung ausgegangen werden, da keine genauen Angaben darüber vorliegen, ob es sich bei der Therapie der systemisch behandelten Patienten um eine erste systemische Therapie handelt oder ob diese Patienten bereits einen Therapiewechsel hatten und somit auch zur Teilpopulation B gezählt werden können.

Die Publikation von Feldman et al. untersuchte die Abbruchrate verschiedener systemischer Therapien. Vor allem bei einer Langzeittherapie (nach 52 Wochen) zeigten sich erhöhte Abbruchraten. Bei einer Methotrexat Therapie wurde eine Abbruchrate von 17,5% festgestellt; bei Acitretin 28,4%; bei Ciclosporin 28,2% und bei einer PUVA-Therapie eine Abbruchrate von 26,7% (Feldman et al. 2005). Diese Werte können jedoch nicht aufsummiert werden, da einzelne Patienten mehrere Therapien abgebrochen haben können und somit mehrfach in den Abbruchraten vorkommen können. Jedoch legen diese Werte nahe, dass ca. ein Drittel der Patienten eine systemische Therapie abbrechen, und somit zur Teilpopulation B zählen.

Deshalb wurde zur Berechnung der Prävalenz der Teilpopulation B ein Anteil von 32,4% angenommen. Dies entspricht 97.127 bis 202.925 GKV-Versicherten Patienten im Jahr 2016 ($299.774 * 0,324 = 97.127$ und $626.313 * 0,324 = 202.925$).

Zusammenfassung

Tabelle 3-9 fasst die Herleitung der Zielpopulationen für Teilpopulation B für Guselkumab zusammen.

Tabelle 3-9: Bestimmung der Zielpopulation für Teilpopulation B von Guselkumab bei GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2016

Population	Anteil	Anzahl	Quellen
1. Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung 2016 ^a	0,42% – 0,88%	342.208 – 714.969	(Augustin et al. 2008b) (Augustin et al. 2010) (Boehncke und Schön 2015) (Mrowietz et al. 2011)
2. Anteil von 1.) Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei GKV-Versicherten	87,6%	299.774 – 626.313	(BMG 2017)
3. Anteil von 2.) Prävalenz der Patienten, die unzureichend auf eine systemische Therapie angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen	Teilpopulation B: 32,4%	Teilpopulation B: 97.127 – 202.925	(Celgene 2015) (CVDERM und Jensen 2017) (Feldman et al. 2005)
a: Gesamtbevölkerung 2016: 81.478.000			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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
Guselkumab	Teilpopulation A Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Hinweis / beträchtlich	60.794 – 127.016
	Teilpopulation B Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Beleg / erheblich	97.127 – 202.925
PUVA = Psoralen plus Ultraviolett A			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Zielpopulation, für die ein medizinischer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation, die sich in die Teilpopulation A und Teilpopulation B aufteilt. Die genaue Herleitung kann in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 nachvollzogen werden.

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.

Zur Beschreibung der Erkrankung wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Für die Beschreibung der Zielpopulation und der Teilpopulationen wurden die Fachinformation von Tremfya® und die Niederschriften des G-BAs herangezogen (G-BA 2016a, 2016b, 2017d; Janssen 2017).

Zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine orientierende Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, EMBASE und Cochrane Systematic Reviews durchgeführt.

Die Resultate aus den bibliographischen Datenbanken wurden im Titel- und Abstractscreening auf ihre Relevanz hin überprüft. Alle Abstracts, die als geeignet erschienen, wurden im Volltext nach verwertbaren Informationen bezüglich der Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland gesichtet. Alle identifizierten Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität zur Ermittlung der Epidemiologie der Psoriasis bewertet.

Für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurde der Bericht „Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2005 bis 2016“ des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen (BMG 2017). Die Angaben zur Bevölkerungsentwicklung Deutschlands wurden den Angaben des Statistischen Bundesamtes entnommen (Destatis 2017a).

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. Amherd-Hoekstra A., Näher H., Lorenz H.-M. et al. 2010. *Psoriatic arthritis: a review*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 8 (5), S. 332–339.
2. Armstrong A. W., Armstrong E. J., Fuller E. N. et al. 2011. *Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms*. The British journal of dermatology 165 (6), S. 1162–1168.
3. Armstrong A. W., Siegel M. P., Bagel J. et al. 2017. *From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis*. Journal of the American Academy of Dermatology 76 (2), S. 290–298.

4. Arnold T., Schaarschmidt M.-L., Herr R. et al. 2016. *Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 14 (11), S. 1089–1099.
5. Augustin M., Krüger K., Radtke M. A. et al. 2008a. *Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Cross-Sectional Study in Germany*. Dermatology (Basel, Switzerland) 216 (4), S. 366–372.
6. Augustin M., Reich K., Glaeske G. et al. 2010. *Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany*. Acta dermato-venereologica 90 (2), S. 147–151.
7. Augustin M., Reich K., Reich C. et al. 2008b. *Quality of psoriasis care in Germany - results of the national study PsoHealth 2007*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 6 (8), S. 640–645.
8. Augustin M., Spehr C., Radtke M. A. et al. 2014. *German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 12 (1), S. 48–57.
9. Azfar R. S. und Gelfand J. M. 2008. *Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology*. Current opinion in rheumatology 20 (4), S. 416–422.
10. Basavaraj K. H., Ashok N. M., Rashmi R. et al. 2010. *The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis*. International journal of dermatology 49 (12), S. 1351–1361.
11. Biogen 2016. *Fachinformation Fumaderm® initial - Fumaderm®: Stand Januar 2016. Data on file*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.10.2017.
12. Boehncke W. H. und Schön M. P. 2015. *Psoriasis*. Lancet 386 (9997), S. 983–994.
13. Bonifacio K. M., Kunjraiva N., Krueger J. G. et al. 2016. *Cutaneous Expression of A Disintegrin-like and Metalloprotease domain containing Thrombospondin Type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5) in Psoriasis goes beyond Melanocytes*. Journal of pigmentary disorders 3 (3), S. 1–9.
14. Bowcock A. M. 2005. *The genetics of psoriasis and autoimmunity*. Annual review of genomics and human genetics 6, S. 93–122.
15. Braun-Falco O. und Ruzicka T. 1994. *Psoriatic arthritis*. International journal of dermatology 33 (5), S. 320–322.
16. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2017. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - 2005 bis 2016: Stand: Juli 2017*. Verfügbar unter: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf, abgerufen am: 13.11.2017.
17. Cassano N., Vestita M., Apruzzi D. et al. 2011. *Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs*. International journal of dermatology 50 (11), S. 1323–1331.

18. Celgene 2015. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Apremilast (Otezla®): Modul 3A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-789/2015-02-13_Modul3A_Apremilast.pdf?, abgerufen am: 13.11.2017.
19. Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVDERM) und Jensen A. 2017. *PsoBest Register 2017: Aktuelle Einschlusszahlen per 09.11.2017*. Verfügbar unter: <https://www.psobest.de/aktuelles/einschlusszahlen/>, abgerufen am: 15.11.2017.
20. Donker G. A., Foets M., Spreeuwenberg P. et al. 1998. *[Management of psoriasis in family practice is now in closer agreement with the guidelines of the Netherlands Society of Family Physicians]: Beleid bij psoriasis in de huisartspraktijk nu meer in overeenstemming met de standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap*. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 142 (24), S. 1379–1383.
21. Dregan A., Chowienczyk P. und Molokhia M. 2017. *Cardiovascular and type 2 diabetes morbidity and all-cause mortality among diverse chronic inflammatory disorders*. *Heart (British Cardiac Society)* 1 (ePUB), S. 1–7.
22. Egeberg A., Kristensen L. E., Thyssen J. P. et al. 2017a. *Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study*. *Annals of the Rheumatic Diseases* 76 (9), S. 1591–1597.
23. Egeberg A., Ottosen M. B., Gniadecki R. et al. 2017b. *Safety, efficacy, and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis*. *The British journal of dermatology ePUB (Accepted Article)*, S. e1-29.
24. Ellis T. L. und Rolleston H. D. 1914. *Arthritis associated with Psoriasis*. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 7 (Clin Sect), S. 153–154.
25. European Medicines Agency (EMA) 2004. *Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf, abgerufen am: 05.05.2017.
26. Farber E. M., Nall M. L. und Watson W. 1974. *Natural History of Psoriasis in 61 Twin Pairs*. *Archives of Dermatology* 109 (2), S. 207–211.
27. Farkas A. und Kemeny L. 2010. *Psoriasis and alcohol: is cutaneous ethanol one of the missing links?* *The British journal of dermatology* 162 (4), S. 711–716.
28. Feldman S. R., Evans C. und Russell M. W. 2005. *Systemic treatment for moderate to severe psoriasis: Estimates of failure rates and direct medical costs in a north-eastern US managed care plan*. *The Journal of dermatological treatment* 16 (1), S. 37–42.
29. Finlay A. Y. und Khan G. K. 1994. *Dermatology Life Quality Index (DLQI) — a simple practical measure for routine clinical use*. *Clinical and Experimental Dermatology* 19 (3), S. 210–216.
30. Fredriksson T. und Pettersson U. 1978. *Severe psoriasis - Oral Therapy with a New Retinoid*. *Dermatologica* 157 (4), S. 238–244.

31. Gelfand J. M., Troxel A. B., Lewis J. D. et al. 2007. *The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study*. Archives of Dermatology 143 (12), S. 1493–1499.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Apremilast*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf, abgerufen am: 13.11.2017.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *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*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf, abgerufen am: 11.08.2017.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2016-B-015*. Berlin, der 19. Mai 2016. *Data on file*.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2016-B-093*. 17.08.2016. *Data on file*.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *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*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf, abgerufen am: 13.11.2017.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *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)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_BAnz.pdf?, abgerufen am: 16.11.2017.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017c. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V: Secukinumab: Vom 2. Februar 2017*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2858/2017-02-02_Am-RL-XII_Secukinumab_erneute-NB.pdf, abgerufen am: 13.11.2017.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017d. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2017-B-032*. 19.09.2017. *Data on file*.

40. Gerdes S., Mrowietz U. und Boehncke W.-H. 2016. *Komorbidität bei Psoriasis vulgaris*. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete 67 (6), S. 438–444.
41. Ghoreschi K., Laurence A., Yang X.-P. et al. 2010. *Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- β signalling*. Nature 467 (7318), S. 967–971.
42. Ghoreschi K., Laurence A., Yang X.-P. et al. 2011. *T helper 17 cell heterogeneity and pathogenicity in autoimmune disease*. Trends in immunology 32 (9), S. 395–401.
43. Girolomoni G., Strohal R., Puig L. et al. 2017. *The role of IL-23 and the IL-23/T_H 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 31 (10), S. 1616–1626.
44. Gisondi P., Tessari G., Conti A. et al. 2007. *Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study*. The British journal of dermatology 157 (1), S. 68–73.
45. Griffiths C. E., Clark C. M., Chalmers R. J. et al. 2000. *A systematic review of treatments for severe psoriasis*. Health technology assessment (Winchester, England) 4 (40), S. 1–125.
46. Gudjonsson J. E., Karason A., Antonsdottir A. et al. 2003. *Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes*. The British journal of dermatology 148 (2), S. 233–235.
47. Henseler T. und Christophers E. 1985. *Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris*. J Am Acad Dermatol 13 (3), S. 450–456.
48. Henseler T. und Christophers E. 1995. *Disease concomitance in psoriasis*. J Am Acad Dermatol 32 (6), S. 982–986.
49. Herzinger T., Berneburg M., Ghoreschi K. et al. 2016. *S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 14 (8), S. e1-e25.
50. Hölzle E., Honigsmann H., Rocken M. et al. 2003. *[Recommendations for phototherapy and photochemotherapy]: Empfehlungen zur Phototherapie und Photochemotherapie*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 1 (12), S. 985–997.
51. Huerta C., Rivero E. und Rodriguez L. A. G. 2007. *Incidence and Risk Factors for Psoriasis in the General Population*. Archives of Dermatology 143 (12), S. 1559–1565.
52. Hugh J., Voorhees A. S. van, Nijhawan R. I. et al. 2014. *From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies*. J Am Acad Dermatol 70 (1), S. 168–177.
53. Jacobi A., Langenbruch A., Purwins S. et al. 2015. *Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3*. Dermatology (Basel, Switzerland) 231 (3), S. 231–238.

54. Janssen 2017. *Fachinformation Tremfya® (Guselkumab)* Stand November 2017. *Data on file*.
55. Johnson M. A. N. und Armstrong A. W. 2013. *Clinical and Histologic Diagnostic Guidelines for Psoriasis: A Critical Review*. *Clinical reviews in allergy & immunology* 44 (2), S. 166–172.
56. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014. *Wirkstoff Aktuell (Ausgabe 6/2014) - Systemische Immuntherapeutika bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis*. Verfügbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/Systemische_Immuntherapeutika_bei_mittelschwerer_bis_schwerer_Plaque_Psoriasis.pdf, abgerufen am: 05.11.2017.
57. Kiedrowski R. von, Dirschka T., Kurzen H. et al. 2016. *Praxisnaher Behandlungspfad Psoriasis vulgaris: Aktualisierte Empfehlungen für die ambulante Versorgung von Psoriasis-Patienten*. Herausgeber: onkoderm e.V. Verfügbar unter: https://www.praxis-kiedrowski.de/files/2016_behandlungspfad_psoriasis.pdf, abgerufen am: 05.11.2017.
58. Koh L., Leartsakulpanitch J., Glaetzer C. et al. 2014. *Exploring the Willingness-to-Pay for Innovative Treatments for Immunology and Oncology in China*. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 17 (7), S. A775.
59. Kromer C., Schaarschmidt M.-L., Schmieder A. et al. 2015. *Patient Preferences for Treatment of Psoriasis with Biologicals: A Discrete Choice Experiment*. *PloS one* 10 (6), S. e0129120.
60. Krueger G., Koo J., Lebwohl M. et al. 2001. *The impact of psoriasis on quality of life: Results of a 1998 national psoriasis foundation patient-membership survey*. *Archives of Dermatology* 137 (3), S. 280–284.
61. Lai Y. C. und Yew Y. W. 2016. *Psoriasis as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease: An Epidemiologic Analysis Using a National Database*. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 20 (4), S. 327–333.
62. Lee S., Alcusky M., Chiu G. et al. 2016. *STATED AND DERIVED PREFERENCES OF TREATMENT ATTRIBUTES IN MODERATE-SEVERE PSORIASIS PATIENTS*. *Value in Health* 19, S. A253.
63. LEO 2017. *Fachinformation Kyntheum® (Brodalumab): Stand Juli 2017. Data on file*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.10.2017.
64. Lilly 2016. *Fachinformation Taltz® (Ixekizumab): Stand Oktober 2016. Data on file*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.10.2017.
65. Lu Y., Chen H., Nikamo P. et al. 2013. *Association of cardiovascular and metabolic disease genes with psoriasis*. *The Journal of investigative dermatology* 133 (3), S. 836–839.
66. Lynde C. W., Poulin Y., Vender R. et al. 2014. *Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis*. *J Am Acad Dermatol* 71 (1), S. 141–150.

67. Mahil S. K., Capon F. und Barker J. N. 2016. *Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy*. Seminars in immunopathology 38 (1), S. 11–27.
68. Marrie R. A., Bernstein C. N., Peschken C. A. et al. 2017. *Increased Incidence of Critical Illness in Psoriasis*. Journal of cutaneous medicine and surgery 21 (5), S. 395–400.
69. McGonagle D., Ash Z., Dickie L. et al. 2011. *The early phase of psoriatic arthritis*. Annals of the Rheumatic Diseases 70 (Suppl 1), S. i71-6.
70. Michalek I. M., Loring B. und John S. M. 2017. *A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 31 (2), S. 205–212.
71. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K. et al. 2011. *Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus*. Archives of dermatological research 303 (1), S. 1–10.
72. Mrowietz U. und Reich K. 2009. *Psoriasis - New Insights into Pathogenesis and Treatment*. Deutsches Arzteblatt international 106 (1-2), S. 11-8, quiz 19.
73. MSD 2016. *Fachinformation REMICADE® (Infliximab) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2016. Data on file*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.10.2017.
74. Nast A., Boehncke W.-H., Mrowietz U. et al. 2011. *S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2011*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 9 (Suppl 2), S. S1-104.
75. Nast A., Reytan N., Rosumeck S. et al. 2008. *Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 22 (11), S. 1337–1342.
76. Nestle F. O., Kaplan D. H. und Barker J. 2009. *Psoriasis*. The new england journal of medicine 361 (5), S. 496–509.
77. Norholm-Pedersen A. 1952. *Infections and psoriasis; a preliminary communication*. Acta dermato-venereologica 32 (2), S. 159–167.
78. Norrlind R. 1950. *Psoriasis following infections with hemolytic streptococci*. Acta dermato-venereologica 30 (1), S. 64–72.
79. Novartis Pharma 2015a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®): Modul 3A: Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-861/2015-05-29_Modul3A_Secukinumab.pdf, abgerufen am: 13.11.2017.
80. Novartis Pharma 2015b. *Fachinformation Immunosporin® Weichkapseln: Stand Juli 2015. Data on file*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.11.2017.

81. Novartis Pharma 2017. *Fachinformation Cosentyx® (Secukinumab) 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand August 2017. Data on file.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.10.2017.
82. Pathirana D., Ormerod A. D., Saiag P. et al. 2009. *European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 23 (Suppl 2), S. 1–70.
83. Pfizer 2016. *Methotrexat „Lederle“ Tabletten: Stand Juni 2016. Data on file.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.11.2017.
84. Pfizer 2017. *Fachinformation Enbrel® (Etanercept) 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand März 2017. Data on file.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.11.2017.
85. Radtke M. A., Mrowietz U., Feuerhahn J. et al. 2015. *Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis.* Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 13 (7), S. 674–690.
86. Rich P. und Scher R. K. 2003. *Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis.* J Am Acad Dermatol 49 (2), S. 206–212.
87. Richards H. L., Fortune D. G. und Griffiths, C E M 2006. *Adherence to treatment in patients with psoriasis.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 20 (4), S. 370–379.
88. Richards H. L., Fortune D. G., O'Sullivan T. M. et al. 1999. *Patients with psoriasis and their compliance with medication.* J Am Acad Dermatol 41 (4), S. 581–583.
89. Robert Koch-Institut (RKI), Traupe H. und Robra B.-P. 2002. *Schuppenflechte: Gesundheitsberichterstattung des Bundes.* Verfügbar unter: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reUzuR53Jx9JI/PDF/220ShwcFDLtSs_62.pdf, abgerufen am: 05.11.2017.
90. Sampogna F., Abeni D., Gieler U. et al. 2017. *Impairment of Sexual Life in 3,485 Dermatological Outpatients From a Multicentre Study in 13 European Countries.* Acta dermato-venereologica 97 (4), S. 478–482.
91. Sampogna F., Tabolli S. und Abeni D. 2012. *Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life.* Acta dermato-venereologica 92 (3), S. 299–303.
92. Schaarschmidt M.-L., Umar N., Schmieder A. et al. 2013. *Patient preferences for psoriasis treatments: impact of treatment experience.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 27 (2), S. 187–198.
93. Schäfer I., Rustenbach S. J., Radtke M. et al. 2011. *Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland – Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung.* Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)) 73 (5), S. 308–313.

94. Schäkel K., Schön M. P. und Ghoreschi K. 2016. *Pathogenese der Psoriasis vulgaris*. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete 67 (6), S. 422–431.
95. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2017a. *GENESIS-Online: Hochrechnung des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Gesamtbevölkerung: Stichtag 31.12.2016*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12421-0001>, abgerufen am: 08.11.2017.
96. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2017b. *Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>, abgerufen am: 15.11.2017.
97. Stern R. S., Nijsten T., Feldman S. R. et al. 2004. *Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction*. The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings 9 (2), S. 136–139.
98. Thin G. 1881. *On the Pathology of Psoriasis*. Br Med J 2 (1074), S. 146–149.
99. Vardy D., Besser A., Amir M. et al. 2002. *Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients*. British Journal of Dermatology 147 (4), S. 736–742.
100. Vena G. A., Altomare G., Ayala F. et al. 2010. *Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database*. European journal of dermatology : EJD 20 (5), S. 593–598.
101. Wasel N., Poulin Y., Andrew R. et al. 2009. *A Canadian Self-Administered Online Survey to Evaluate the Impact of Moderate-to-Severe Psoriasis among Patients*. Journal of cutaneous medicine and surgery 13 (6), S. 294–302.
102. Wassmann K. 1949. *Rheumatoid Arthritis and Psoriasis*. Annals of the Rheumatic Diseases 8 (1), S. 70–71.
103. Watson W., Cann H. M., Farber E. M. et al. 1972. *The Genetics of Psoriasis*. Archives of Dermatology 105 (2), S. 197–207.
104. Weiss S. C., Kimball A. B., Liewehr D. J. et al. 2002. *Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life*. J Am Acad Dermatol 47 (4), S. 512–518.
105. World Health Organization (WHO) 2016. *Global report on PSORIASIS*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf, abgerufen am: 02.11.2017.
106. Wu Y., Mills D. und Bala M. 2009. *Impact of Psoriasis on Patients' Work and Productivity: A Retrospective, Matched Case-Control Analysis*. American Journal of Clinical Dermatology 10 (6), S. 407–410.

107. Wuepper K. D., Coulter S. N. und Haberman A. 1990. *Psoriasis vulgaris: a genetic approach*. The Journal of investigative dermatology 95 (5 Suppl), S. 2S-4S.
108. Zaghoul S. S. und Goodfield M. J. D. 2004. *Objective assessment of compliance with psoriasis treatment*. Archives of Dermatology 140 (4), S. 408–414.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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				
Guselkumab (Tremfya®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Kontinuierlich: alle 8 Wochen (100 mg s.c.)	6,5	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Teilpopulation A				
Fumarsäureester (Fumaderm®) ^b	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Kontinuierlich: täglich (120 – 720 mg p.o.)	365	1
Ciclosporin (Deximune®)		Kontinuierlich: täglich (2,5 – 5 mg/ kg p.o.)	365	1
Methotrexat (MTX Hexal®)		Kontinuierlich: wöchentlich (7,5 – 30 mg p.o.)	52,1	1
NB UV-B		Zyklisch: wöchentlich 3 – 5 x pro Woche Zyklus: 4 – 6 Wochen Maximal 35 Einzelanwendungen pro Zyklus ^a 2 Zyklen/Jahr ^a	2	12 – 35
Secukinumab (Cosentyx®)		Kontinuierlich: monatlich (300 mg s.c.)	12,0	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)
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Teilpopulation B				
Adalimumab (Humira®)	Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Kontinuierlich: alle 14 Tage (40 mg s.c.)	26,1	1
Infliximab (Remicade®)		Kontinuierlich: alle 8 Wochen (5 mg/ kg i.v.)	6,5	1
Infliximab (Inflectra®)		Kontinuierlich: alle 8 Wochen (5 mg/ kg i.v.)	6,5	1
Ustekinumab (Stelara®)		Kontinuierlich: alle 12 Wochen (45 mg s.c.) ^c	4,3	1
Secukinumab (Cosentyx®)		Kontinuierlich: monatlich (300 mg s.c.)	12,0	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: (G-BA 2008a, 2008b, 2017b) b: Die Fumarsäureester-Präparate bestehen aus verschiedenen Fumaratsalzen, daher werden hier beispielhaft die Angaben von Dimethylfumarat angegeben c: Empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht <100 kg</p> <p><u>Abkürzungen:</u> i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; l: Liter; Lsg: Lösung; mg: Milligramm; NB: Narrow band; p.o.: per oral; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; s.c.: subkutan, UV-B: Ultraviolett-B Licht</p>				

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

In Tabelle 3-11 werden der zu bewertende Wirkstoff Guselkumab sowie die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Kalkulation der Kosten wird standardmäßig für eine Therapiedauer von einem Jahr (365 Tage) für alle Wirkstoffe bzw. Kombinationstherapien durchgeführt.

Grundlegend handelt es sich bei der Psoriasis um eine chronische Erkrankung, wodurch die Antipsoriasismedikamente kontinuierlich genommen bzw. verabreicht werden müssen. Aus diesem Grund bezieht sich die Kostendarstellung auch in Anlehnung an die G-BA-Beschlüsse lediglich auf die Erhaltungstherapie eines Patienten (G-BA 2015b). Die Initialtherapie wird im Text kurz beschrieben, aber nicht weiter berücksichtigt.

Für Infliximab sind neben dem Originator Remicade® drei weitere Biosimilars (Inflectra®, Remsima®, Flixabi®) im deutschen Markt verfügbar (Stand Lauer-Taxe: 15.09.2017) (Lauer-Fischer 2017b). Für keine weiteren vom G-BA im Rahmen der o.g. frühen Beratung genannten Biologika ist neben dem Originator ein weiteres Biosimilar im deutschen Markt vorhanden. Alle Biosimilars von Infliximab wurden lediglich in der rheumatoiden Arthritis anhand von Bioäquivalenzstudien getestet. Inflectra® wurde als einziges Biosimilar ergänzend in der axialen Spondylitis und den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen getestet. In Bezug auf die Psoriasis liegen für alle Infliximab Biosimilars keine Bioäquivalenzstudien vor. Die Übertragbarkeit basiert lediglich auf Extrapolationen. Aus diesem Grund und mit Verweis auf die derzeit gültige Anlage VII der Arzneimittel-Richtlinie handelt es sich bei Infliximab um ein nicht austauschfähiges Präparat (G-BA 2017a). Daher werden im Folgenden sowohl der Originator wie auch das innerhalb der Biosimilar wirtschaftlichste Biosimilar Inflectra® aufgeführt.

Zu den phototherapeutischen Verfahren gehören die Balneophototherapie, orale PUVA sowie die NB-UV-Bestrahlung. Die Balneophototherapie erfolgt durch ein Bad mit dem Badezusatz Methoxsalen als Wirkstoff und anschließender UV-A-Bestrahlung. Bei der oralen PUVA wird Meladinine in Form von Tabletten zwei Stunden vor Bestrahlungsbeginn oral eingenommen. Auf Grund der Außer Vertrieb Meldung von Meladinine Lösungskonzentrat® sowie den Meladinine Tabletten® zum 15. September 2017 wird auf die Darstellung der Balneophototherapie und oralen PUVA im Kostenteil verzichtet (Lauer-Fischer 2017a).

Grundsätzlich wird in Bezug auf die Angaben zu den Behandlungen nach der ersten Kommastelle kaufmännisch gerundet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Guselkumab ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis, die für eine systemische Behandlung in Frage kommen. Die Behandlung mit Guselkumab erfolgt initial in Woche 0 und 4 durch eine subkutane Gabe von 100 mg, gefolgt von weiteren subkutanen Gaben alle 8 Wochen. Das Therapieschema in der Erhaltungstherapie umfasst 6,5 Behandlungen pro Patient pro Jahr, mit je einer Dosierung von 100 mg subkutan. Die Therapie von Guselkumab wird kontinuierlich durchgeführt (Janssen 2017b).

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilpopulation A

Fumarsäureester und damit Fumaderm® ist für die Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris indiziert, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Laut Fachinformation wird eine einschleichende Dosierung zu Beginn der Behandlung empfohlen. Dazu erfolgt je nach individueller Verträglichkeit eine wöchentliche Dosis-Steigerung, um je eine magensaftresistente Tablette Fumaderm® initial beginnend mit einer Tablette 120 mg in Woche eins. Während der dritten Behandlungswoche wird die Therapie mit Fumaderm® begonnen. Je nach individueller Verträglichkeit erfolgt eine wöchentliche Steigerung um je eine magensaftresistente Tablette Fumaderm® 120 mg. In der Erhaltungstherapie können eine bis sechs Tabletten täglich eingenommen werden. Die

maximale tägliche Dosierung von 3 x 2 Tabletten Fumaderm® sollte nicht überschritten werden (Biogen 2016). Die Einnahme erfolgt kontinuierlich an 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr.

Ciclosporin hat unter anderem die Zulassung in der Behandlung der schweren Psoriasis, bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist. Die Anwendung erfolgt individuell oral in Form von Weichkapseln nach einer Initialdosis von 2,5 – 3 mg/kg/Tag auf eine Erhaltungstherapie, die 5 mg/kg/Tag nicht überschreiten sollte. Initialdosen von 5 mg/kg/Tag sind bei Patienten gerechtfertigt, deren Erkrankung eine rasche Besserung erfordert (Dexcel Pharma GmbH 2015). Auf Grund dieses Therapieschemas werden in der Erhaltungstherapie regulär 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr zu Grunde gelegt. Die Therapie mit Ciclosporin wird kontinuierlich durchgeführt.

Methotrexat ist zugelassen für schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. Nach einer wöchentlichen Auftitrierung in der Initialbehandlung von 2,5 - 5 mg zur Abschätzung der Toxizität, wird auf 7,5 mg und in Schritten auf maximal 30 mg Methotrexat wöchentlich erhöht. Insgesamt handelt es sich um 52,1 Behandlungen in einem Jahr pro Patient mit einer Dosierungsspanne von 7,5 - 30 mg pro Woche (G-BA 2015a). Die Therapie erfolgt kontinuierlich (Pfizer 2017).

NB UV-B-Bestrahlung erfolgt bei einer Wellenlänge von 311nm und wird von der S3-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis vulgaris empfohlen (Nast et al. 2011). Zu Beginn der Therapie erfolgt eine Initialdosis, die in Abhängigkeit des Hauttyps bestimmt wird. Diese liegt zwischen 0,2 J/cm² bis 0,6 J/cm² Körperoberfläche. Die Behandlung erfolgt nach der aktuelleren S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie drei- bis fünf Mal pro Woche und die UV-B-Dosis kann je nach Ansprechen um 10% bis 30% gesteigert werden (DDG und Herzinger 2015). Es können keine Angaben zu einer durchschnittlichen Dosis gemacht werden, da die UV-Dosis des jeweiligen Patienten von verschiedenen Parametern, wie z. B. der Dosierungsfrequenz oder dem Hauttyp abhängt. Die Anwendungsdauer beträgt vier bis sechs Wochen, da die Ansprechrates durchschnittlich zu diesen Zeitpunkten erreicht wird (Nast et al. 2011). Ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Behandlungszyklus erfolgen. Somit ergibt sich eine Spanne von 24 bis maximal 70 Behandlungen pro Patient pro Jahr (G-BA 2008a, 2008b).

Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Secukinumab als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Jede 300-mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht. In der Erhaltungstherapie fallen 12,0 Behandlungen pro Patient pro Jahr an. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzungen (Novartis Pharma 2017b).

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilpopulation B

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind (Abbvie 2017). Die empfohlene Dosierung von Adalimumab beträgt für Patienten mit Psoriasis laut Fachinformation 80 mg subkutan einmalig als Induktionsdosis, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Initialdosis. In der Erhaltungstherapie fallen 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr an. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzung (Abbvie 2017).

Infliximab hat die Zulassung für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (MSD 2016; Pfizer 2016). Die Initialdosierung erfolgt laut Fachinformation durch eine intravenöse Infusion mit einer Dosierung von 5 mg/kg, gefolgt von weiteren Infusionen 2 und 6 Wochen nach der initialen Gabe. Im Anschluss erfolgen die Dosierungen im 8 Wochen Rhythmus kontinuierlich. Es liegt keine zeitliche Begrenzung vor, da es sich bei der Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt. In der Erhaltungstherapie müssen 6,5 Behandlungen pro Jahr vorgenommen werden.

Ustekinumab ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, MTX oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (Janssen 2017a). Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht <100 kg 45 mg subkutan in Woche 0 und 4 und danach alle 12 Wochen. Im Erhaltungstherapiejahr fallen 4,3 Behandlungen pro Jahr an.

Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Secukinumab als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Jede 300 mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht. In Erhaltung fallen 12,0 Behandlungen pro Jahr an. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzungen (Novartis Pharma 2017b).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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			
Guselkumab (Tremfya®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Kontinuierlich: alle 8 Wochen (100 mg s.c.)	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Teilpopulation A			
Fumarsäureester (Fumaderm®) ^b	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Kontinuierlich: täglich (120 – 720 mg p.o.)	365
Ciclosporin (Deximune®)		Kontinuierlich: täglich (2,5 – 5 mg/ kg p.o.)	365
Methotrexat (MTX Hexal®)		Kontinuierlich: wöchentlich (7,5 – 30 mg p.o.)	52,1
NB UV-B		Zyklisch: wöchentlich 3 – 5 x pro Woche Zyklus: 4 – 6 Wochen Maximal 35 Einzelanwendungen pro Zyklus ^a 2 Zyklen/Jahr ^a	24 – 70 (3 Anwendungen/Woche x 4 Wochen x 2 Zyklen = 24 Max: 35 Einzelanwendungen/Zyklus x 2 Zyklen = 70 Einzelanwendungen/Jahr)
Secukinumab (Cosentyx®)		Kontinuierlich: monatlich (300 mg s.c.)	12,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Teilpopulation B			
Adalimumab (Humira®)	Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Kontinuierlich: alle 14 Tage (40 mg s.c.)	26,1
Infliximab (Remicade®)		Kontinuierlich: alle 8 Wochen (5 mg/ kg i.v.)	6,5
Infliximab (Inflectra®)		Kontinuierlich: alle 8 Wochen (5 mg/ kg i.v.)	6,5
Ustekinumab (Stelara®)		Kontinuierlich: alle 12 Wochen (45 mg s.c.) ^c	4,3
Secukinumab (Cosentyx®)		Kontinuierlich: monatlich (300 mg s.c.)	12,0
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: (G-BA 2008a, 2008b, 2017b)</p> <p>b: Die Fumarsäureester-Präparate bestehen aus verschiedenen Fumaratsalzen, daher werden hier beispielhaft die Angaben von Dimethylfumarat angegeben</p> <p>c: Empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht <100 kg</p> <p><u>Abkürzungen:</u></p> <p>i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; l: Liter; Lsg: Lösung; mg: Milligramm; NB: Narrow band; p.o.: per oral; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; s.c.: subkutan, UV-B: Ultraviolett-B Licht</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Guselkumab (Tremfya®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	6,5	100 mg	650 mg <i>Es ist keine amtliche DDD verfügbar</i> <i>Rechnerische DDD: 1,78mg (650 mg/365 DDD)</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation A				
Fumarsäureester (Fumaderm®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	365	120 – 720 mg	43.800 - 262.800 mg <i>Es ist keine amtliche DDD verfügbar</i> <i>Rechnerische DDD: 120 – 720 mg (43.800 mg/365 DDD – 262.800 mg/365 DDD)</i>
Ciclosporin (Deximune®)		365	2,5 - 5 mg/kg/ Tag Bei 70 kg Patient = 175 mg – 350 mg/Tag ^b	63.875 – 127.750 mg Amtliche DDD: 250 mg 365 DDD x 250 mg = 91.250 mg
Methotrexat (MTX Hexal®)		52,1	7,5-30 mg	391 – 1.563 mg Amtliche DDD: 2,5 mg 365 DDD x 2,5 mg = 913 mg
NB UV-B		24 – 70	UV-B-Bestrahlung pro Behandlung: 0,2 – 0,78 J/cm ²	<i>Es ist keine amtliche DDD verfügbar</i> UV-Bestrahlung für 24 – 70 Behandlungen: 4,8 - 54,6 J/cm²
Secukinumab (Cosentyx®)		12,0	300 mg	3.600 mg Amtliche DDD: 10 mg 365 DDD x 10 mg = 3.650 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation B				
Adalimumab (Humira®)	Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	26,1	40 mg	1.044 mg Amtliche DDD: 2,9 mg 365 DDD x 2,9 mg = 1.059 mg
Infliximab (Remicade®)		6,5	5 mg/ kg i.v. (5 mg x 70 kg = 350 mg/ Gabe)	2.275 mg <i>Es ist keine amtliche DDD anwendbar</i> <i>Rechnerische DDD: 6,23 mg (2.275 mg/365 DDD)</i>
Infliximab (Inflectra®)		6,5	5 mg/ kg i.v. (5 mg x 70 kg = 350 mg/ Gabe)	2.275 mg <i>Es ist keine amtliche DDD anwendbar</i> <i>Rechnerische DDD: 6,23 mg (2.275 mg/365 DDD)</i>
Ustekinumab (Stelara®)		4,4	45 mg	198 mg Amtliche DDD: 0,54 mg 365 DDD x 0,54 mg = 197 mg
Secukinumab (Cosentyx®)		12,0	300 mg	3.600 mg Amtliche DDD: 10 mg 365 DDD x 10 mg = 3.650 mg
<u>Abkürzungen:</u> cm: Zentimeter; DDD: Defined Daily Dose; i.v.: intravenös; J: Joule; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; l: Liter; Lsg: Lösung; mg: Milligramm; NB: Narrow band; p.o.: per oral; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; s.c.: subkutan, UV-B: Ultraviolett-B Licht				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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).

Als Referenz für die genannten DDD-Angaben wurde die Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen in der amtlichen Fassung für das Jahr 2017 des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herangezogen (WIdO und DIMDI 2017). Der auf Basis der amtlichen DDD berechnete jährliche Bedarf wird für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt. In den Fällen, wo eine amtliche DDD nicht verfügbar oder aus offensichtlichen Gründen nicht anwendbar ist, wird auf Basis der Fachinformationen weiterverfahren.

Im Fall einer gewichtsabhängigen Dosierung (Ciclosporin, Infliximab) bezieht sich der angegebene Jahresdurchschnittsverbrauch auf einen Standardpatienten mit einem Körpergewicht von 70 kg, entsprechend der Herangehensweise zur DDD Festsetzung durch das DIMDI (WIdO et al. 2016)

Guselkumab (Tremfya®)

Das Dosierungsschema ist der Fachinformation von Tremfya® entnommen (Janssen 2017b). Zum gegebenen Zeitpunkt liegt noch keine von der WHO oder dem DIMDI vergebene DDD für Guselkumab vor, so dass die jährliche durchschnittliche Gabe anhand der Fachinformation von Guselkumab anhand des vorgeschriebenen Dosierungsschemas berechnet wird.

In der Erhaltungstherapie wird Guselkumab alle 8 Wochen in der 100 mg Dosierung subkutan verabreicht. Auf Basis der Fachinformation ergibt sich ein Jahresbedarf von 650 mg (6,5 x 100 mg). Der rechnerisch ermittelte Jahresdurchschnittsverbrauch auf Basis der Fachinfoangaben beträgt dabei pro Tag 1,78 mg.

Fumarsäureester (Fumaderm®)

Fumarsäureester wird nach der Fachinformation von Fumaderm® nach einer Initialtherapie kontinuierlich täglich in Form von ein bis sechs Tabletten à 120 mg verabreicht. Die tägliche Dosierung beträgt infolgedessen einen mg-Bereich von 120 – 720 mg. Es liegt für Fumarsäureester keine amtliche DDD vor. Daher erfolgen die weiteren Berechnungen auf Basis der Fachinformation. Ein Patient erhält pro Jahr 43.800 – 262.800 mg Fumarsäureester. Der rechnerisch ermittelte Jahresdurchschnittsverbrauch auf Basis der Fachinfoangaben beträgt dabei pro Tag 120 – 720 mg (Biogen 2016).

Ciclosporin (Deximune®)

Ciclosporin wird individuell oral in Form von Weichkapseln nach einer Initialdosis von 2,5 – 3 mg/kg/Tag laut Fachinformation in der Psoriasis gegeben. In der Erhaltungstherapie erfolgt die tägliche Gabe von 2,5 – 5 mg/kg Körpergewicht. Bei einem durchschnittlichen Standardpatienten mit einem Gewicht von 70 kg beträgt die tägliche Gabe 175 – 350 mg. Für Ciclosporin (ATC Code: L04AD01) liegt eine amtliche DDD von 250 mg vor. Bei 365 Tagen im Jahr beträgt die durchschnittliche Jahrestherapiedosis 91.250 mg pro Patient (365 x 250 mg = 91.250 mg/Patient/Jahr). Ciclosporin wird täglich eingenommen (Dexcel Pharma GmbH 2015).

Methotrexat (MTX Hexal®)

Methotrexat (ATC Code: L04AX03) wird nach der gültigen Fachinformation wöchentlich angewendet. Die wöchentliche Dosis zur Behandlung der Psoriasis liegt bei einem Patienten mit 70 kg bei 7,5 – 30 mg oral. Da eine amtliche DDD von 2,5 mg vorliegt, kann der jährliche Durchschnittsverbrauch von 913 mg pro Patient angegeben werden ($2,5 \text{ mg} \times 365 = 913 \text{ mg}$, kfm. gerundet) (Pfizer 2017).

NB UV-B

Die durchschnittliche jährliche Bestrahlungsmenge berechnet sich anhand der jährlichen Bestrahlungstage multipliziert mit der Bestrahlungsintensität pro Behandlungstag. Infolgedessen werden jährlich $4,8 - 54,6 \text{ J/cm}^2$ UV-B Bestrahlung pro Patient pro Jahr benötigt ($0,2 - 0,78 \text{ J/cm}^2 \times 24 - 70 = 4,8 - 54,6 \text{ J/cm}^2$).

Adalimumab (Humira®)

Adalimumab wird in der Psoriasis in der Erhaltungstherapie jede zweite Woche als 40 mg Einzeldosis subkutan appliziert (Abbvie 2017). Die amtliche DDD für Adalimumab (ATC Code L04AB04) beträgt 2,9 mg. Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.059 mg pro Patient ($365 \times 2,9 \text{ mg} = 1.059 \text{ mg}$, kfm. gerundet).

Secukinumab (Cosentyx®)

Secukinumab wird in der Psoriasis in der Erhaltungstherapie monatlich als 300 mg Dosis ($150 \text{ mg} \times 2$) subkutan appliziert (Novartis Pharma 2017b). Die amtliche DDD für Secukinumab (ATC Code L04AC10) beträgt 10 mg. Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg pro Patient ($365 \times 10 \text{ mg} = 3.650 \text{ mg}$).

Infliximab (Remicade®)

Infliximab wird nach der Fachinformation in der Erhaltungstherapie in der Indikation Psoriasis alle 8 Wochen in der Dosierung 5 mg/kg i.v. verabreicht. Es liegt keine amtliche DDD für die Indikation Psoriasis vor. Die vorhandene DDD bezieht sich lediglich auf die Indikation der rheumatoiden Arthritis, welche mit einer geringeren Dosierung (3 mg/kg) behandelt wird. Somit wird der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch rechnerisch auf Basis der Fachinformation angegeben (MSD 2016). Ein Standardpatient hat nach der DDD Klassifikation ein durchschnittliches Gewicht von 70 kg. Die gewichtsabhängige Dosierung bei Psoriasis-Patienten liegt bei 350 mg pro Gabe ($5 \text{ mg/kg} \times 70 \text{ kg} = 350 \text{ mg}$). Bei einer 8-wöchigen Dosierung von 350 mg ergeben sich 6,5 Behandlungstage pro Jahr. Die Behandlungstage multipliziert mit der Infliximab Dosierung pro Gabe ergibt eine durchschnittliche jährliche Dosierung von 2.275 mg . Der rechnerisch ermittelte Jahresdurchschnittsverbrauch auf Basis der Fachinfoangaben beträgt dabei pro Tag $6,23 \text{ mg}$.

Infliximab (Inflectra®)

Infliximab wird nach der Fachinformation in der Erhaltungstherapie in der Indikation Psoriasis alle 8 Wochen in der Dosierung 5 mg/kg i.v. verabreicht. Es liegt keine amtliche DDD für die Indikation Psoriasis vor. Die vorhandene DDD bezieht sich lediglich auf die

Indikation der rheumatoiden Arthritis, welche mit einer geringeren Dosierung (3 mg/ kg) behandelt wird. Somit wird der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch rechnerisch auf Basis der Fachinformation angegeben (Pfizer 2016). Ein Patient wird nach der DDD Klassifikation mit einem durchschnittlichen Gewicht von 70 kg angegeben, so dass sich die gewichtsabhängige Dosierung bei Psoriasis auf 350 mg pro Gabe berechnet ($5 \text{ mg/kg} \times 70 \text{ kg} = 350 \text{ mg}$). Bei einer 8-wöchigen Dosierung von 350 mg ergeben sich 6,5 Behandlungstage pro Jahr. Die Behandlungstage multipliziert mit der Infliximab Dosierung pro Gabe ergibt eine durchschnittliche jährliche Dosierung von 2.275 mg. Der rechnerisch ermittelte Jahresdurchschnittsverbrauch auf Basis der Fachinfoangaben beträgt dabei pro Tag 6,23 mg.

Ustekinumab (Stelara®)

Ustekinumab wird in der Erhaltungstherapie der Psoriasis mit einer 45 mg Dosierung alle 12 Wochen s.c. verabreicht (Janssen 2017a). Die amtliche DDD für Ustekinumab (ATC Code L04AC05) liegt bei 0,54 mg. Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich nach der DDD die durchschnittliche jährliche Erhaltungsdosierung von 197 mg pro Patient (kfm. gerundet). Für weitere Berechnungen wird die DDD Angabe berücksichtigt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Guselkumab (Tremfya®)	Guselkumab 100 mg, 1 St, N1 4.387,74€	4.138,66€ [1,77€ ^a ; 247,31 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation A		
Fumarsäureester (Fumaderm®)	Fumaderm Tabletten 120 mg, 200 St, N3 624,18€	546,52€ [1,77€ ^a ; 33,95€ ^b , 41,94€ ^c]
Ciclosporin (Deximune®)	Deximune Weichkapseln 100 mg, 30 St, N1 116,30€ ^d	106,20€ [1,77€ ^a ; 8,33€ ^c]
Methotrexat (MTX Hexal®)	Methotrexat Tabletten 15 mg, 30 St, N3 57,45€ ^d	52,00€ [1,77€ ^a ; 3,68€ ^c]
NB UV-B	NB UV-B Bestrahlung <ul style="list-style-type: none"> EBM 30430: selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimiertem UV-Spektrum: 5,79€ 	5,79€
Secukinumab (Cosentyx®)	Cosentyx Injektionslösung i.e. Fertigpen 150 mg, 6 St. 5.277,83€	5.276,06€ [1,77€ ^a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation B		
Adalimumab (Humira®)	Humira Injektionslösung im Fertigpen 40 mg, 6 St., N3 5.231,36€	4.934,10€ [1,77€ ^a ; 295,49€ ^b]
Infliximab (Remicade®)	Remicade Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100 mg, 5 St., N2 4.674,97€	4.357,70€ [1,77€ ^a ; 263,72€ ^b ; 51,78€ ^c]
Infliximab (Inflectra®)	Inflectra Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100 mg, 5 St., N2 3.506,19€	3.335,59€ [1,77€ ^a ; 168,83€ ^f]
Ustekinumab (Stelara®)	Stelara Injektionslösung i.e. Fertigspritze 45 mg, 1 St., N1 5.021,41€	4.736,14€ [1,77€ ^a ; 283,50€ ^b]

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
Secukinumab (Cosentyx®)	Cosentyx Injektionslösung i.e. Fertigspritze 150 mg, 6 St. 5.277,83€	5.276,06€ [1,77€ ^a]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V b: Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1, SGB V c: Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a, SGB V d: Festbetrag e: 10% Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b, SGB V f: Herstellerabschlag von 6% nach § 130a Abs. 1, Satz 2, SGB V</p> <p><u>Abkürzungen:</u> EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; mg: Milligramm; NB: Narrow band; St: Stück; UV-B: Ultraviolett-B Licht</p>		

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

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlichen vorgeschriebenen Rabatte notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77€, den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V. Die Preise basieren auf dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2017 (Lauer-Fischer 2017b).

Guselkumab

Guselkumab gibt es in einer 100 mg Fertigspritze auf dem deutschen Markt mit einem Apothekenverkaufspreis (AVP) von 4.387,74€. Nach Abzug der oben genannten Rabatte vom AVP ergeben sich Kosten in Höhe von 4.138,66€ pro Spritze/Packung.

Fumarsäureester

Fumaderm® gibt es in vier verschiedenen Packungsgrößen auf dem deutschen Markt: 40 (Initialpackung), 70 (N1), 100 (N2) und 200 (N3) Stück zu jeweils 120 mg (Biogen 2016).

Aufgrund der alleinigen Darstellung der Erhaltungstherapiekosten wird die Fumaderm® initial Packung nicht gelistet. Nach Abzug der genannten Rabatte vom AVP (1,77€ Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V; 7%iger Herstellerabschlag auf dem Herstellerabgabepreis (HAP) nach § 130a Abs. 1, SGB V und des Preismoratoriumsrabatts nach § 130a Abs. 3a, SGB V) stellt sich der Preis pro mg in Tabelle 3-15 folgendermaßen dar:

Tabelle 3-15: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Fumarsäureester

Fumaderm®					
Wirkstärke	Packungsgröße	mg/Packung	AVP/Packung	AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte/Packung [gesetzlich vorgeschriebene Rabatte]	AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte/mg
120 mg	70 Stück	8.400	229,82€	200,97€ [1,77€ ^a ; 12,12€ ^b ; 14,96€ ^c]	0,0239€
	100 Stück	12.000	319,47€	279,52€ [1,77€ ^a ; 17,08€ ^b ; 21,1€ ^c]	0,0233€
	200 Stück	24.000	624,18€	546,52€ [1,77€ ^a ; 33,95€ ^b ; 41,94€ ^c]	0,0228€
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77€) b: Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V <u>Abkürzungen:</u> AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm					

Damit ist die Packung mit 200 Stück die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Ciclosporin

Ciclosporin gibt es in den Wirkstärken 10 mg, 25 mg, 50 mg und 100 mg in verschiedensten Packungsgrößen. Für Ciclosporin liegen Festbeträge der Stufe I vor. Angegeben in Tabelle 3-16 ist in jeder Wirkstärke die wirtschaftlichste Packung auf Basis des Festbetrags nach Abzug des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1, SGB V und des 10% Generika-Rabatts nach § 130a Abs. 3b, SGB V. In Tabelle 3-16 ist die Bestimmung der wirtschaftlichsten Packung dargestellt.

Tabelle 3-16: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Ciclosporin

Deximune® (25 - 100 mg), Ciqorin® (10mg)					
Wirkstärke	Packungsgröße	mg/Packung	AVP/Packung^b	AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte /Packung [gesetzlich vorgeschriebene Rabatte]	AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte /mg
10 mg	100 Stück	1.000	48,60€ ^c	43,85€ [1,77€ ^a ; 2,98€ ^d]	0,0439€
25 mg	30 Stück	750	36,96€ ^c	33,14€ [1,77€ ^a ; 2,05€ ^d]	0,0442€
	50 Stück	1.250	55,98€ ^c	50,65€ [1,77€ ^a ; 3,56€ ^d]	0,0405€
	60 Stück	1.500	65,74€ ^c	59,64€ [1,77€ ^a ; 4,33€ ^d]	0,0398€
	90 Stück	2.250	95,69€ ^c	87,22€ [1,77€ ^a ; 6,70€ ^d]	0,0388€
	100 Stück	2.500	105,85€ ^c	96,58€ [1,77€ ^a ; 7,50€ ^d]	0,0386€
50 mg	30 Stück	1.500	63,28€ ^c	57,37€ [1,77€ ^a ; 4,14€ ^d]	0,0383€
	50 Stück	2.500	101,61€ ^c	92,67€ [1,77€ ^a ; 7,17€ ^d]	0,0371€
	60 Stück	3.000	121,25€ ^c	110,76€ [1,77€ ^a ; 8,72€ ^d]	0,0369€
	90 Stück	4.500	181,56€ ^c	166,30€ [1,77€ ^a ; 13,49€ ^d]	0,0370€
	100 Stück	5.000	202,04€ ^c	185,16€ [1,77€ ^a ; 15,11€ ^d]	0,0370€
100 mg	30 Stück	3.000	116,30€ ^c	106,20€ [1,77€ ^a ; 8,33€ ^d]	0,0354€
	50 Stück	5.000	193,48€ ^c	177,28€ [1,77€ ^a ; 14,43€ ^d]	0,0354€
	60 Stück	6.000	233,03€ ^c	213,70€ [1,77€ ^a ; 17,56€ ^d]	0,0356€
	90 Stück	9.000	354,48€ ^c	325,54€ [1,77€ ^a ; 27,17€ ^d]	0,0362€
	100 Stück	10.000	395,71€ ^c	363,51€ [1,77€ ^a ; 30,43€ ^d]	0,0364€

a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77€)
b: Festbetrag Stufe 1
c: Festbetrag
d: 10% Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b, SGB V

Abkürzungen:
AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm

Dabei zeigt sich, dass die wirtschaftlichste Packung die 100 mg mit 30 Stück bzw. 50 Stück ist. Es wird mit der 100 mg 30 Stück Packung exemplarisch weitergerechnet.

Methotrexat

Methotrexat ist in der oralen Dosierung in den Wirkstärken 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg und 15 mg in verschiedenen Packungsgrößen von verschiedenen Anbietern verfügbar. Auf Grund der bestehenden Festbeträge unterscheiden sich die Preise pro Wirkstärke in den verschiedenen Packungsgrößen innerhalb der Anbieter nicht, so dass in Tabelle 3-17 jeweils eine Packung als Beispiel angegeben ist. Es wird die wirtschaftlichste Packung auf mg-Ebene in Tabelle 3-17 berechnet.

Der AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte wird nach Abzug der dargestellten Rabatte in Tabelle 3-17 angegeben.

Tabelle 3-17: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Methotrexat Tabletten

MTX Hexal®					
Wirkstärke	Packungsgröße	mg/Packung	AVP/Packung ^a	AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte/ Packung [gesetzlich vorgeschriebene Rabatte]	AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte/mg
2,5 mg	10 Stück	25	13,05€ ^b	11,12€ [1,77€ ^a ; 0,16€ ^c]	0,44€
	30 Stück	75	17,91€ ^b	15,59€ [1,77€ ^a ; 0,55€ ^c]	0,21€
5 mg	10 Stück	50	15,33€ ^b	13,22€ [1,77€ ^a ; 0,34€ ^c]	0,26€
	30 Stück	150	25,72€ ^b	22,78€ [1,77€ ^a ; 1,17€ ^c]	0,15€
7,5 mg	10 Stück	750	17,71€ ^b	15,41€ [1,77€ ^a ; 0,53€ ^c]	0,21€
	12 Stück	90	19,30€ ^b	16,87€ [1,77€ ^a ; 0,66€ ^c]	0,19€
	24 Stück	180	28,68€ ^b	25,51€ [1,77€ ^a ; 1,40€ ^c]	0,14€
	30 Stück	225	33,42€ ^b	29,88€ [1,77€ ^a ; 1,77€ ^c]	0,13€
10 mg	10 Stück	100	20,23€ ^b	17,73€ [1,77€ ^a ; 0,73€ ^c]	0,18€
	12 Stück	120	22,21€ ^b	19,55€ [1,77€ ^a ; 0,89€ ^c]	0,16€
	24 Stück	240	34,83€ ^b	31,17€ [1,77€ ^a ; 1,89€ ^c]	0,13€
	30 Stück	300	41,29€ ^b	37,12€ [1,77€ ^a ; 2,40€ ^c]	0,12€
15 mg	10 Stück	150	25,30€ ^b	22,40€ [1,77€ ^a ; 1,13€ ^c]	0,15€
	30 Stück	450	57,45€ ^b	52,00€ [1,77€ ^a ; 3,68€ ^c]	0,12€
a: Festbetrag der Stufe 1 b: Festbetrag c: 10% Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b, SGB V					

Dabei zeigt sich, dass die Packung mit 10 mg und 15 mg Methotrexat mit 30 Stück die wirtschaftlichste Packung darstellt. Es wird exemplarisch mit der 15 mg 30 Stück Packung weitergerechnet.

Lt. IQWiG Bewertung zu Secukinumab stellen Tabletten die wirtschaftlichere Darreichungsform dar, so dass hier vollständig auf die Darstellung der Kosten der Fertigspritzen verzichtet wird (IQWiG 2017).

NB UV-B-Bestrahlung

Für eine NB UV-B-Bestrahlung fallen der GKV nach der Gebührenordnungsposition 30430: Sitzung Schmalband-UV-B, Kosten in Höhe von 5,79€ an (Tabelle 3-14).

Adalimumab

Adalimumab gibt es in den Packungsgrößen 2 und 6 Pens bzw. Fertigspritzen. Da die Preise der Fertigspritzen und -pens gleich sind, werden in der Tabelle nur die Fertigpens angeben. Nach Abzug der genannten Rabatte in Tabelle 3-18 ist die Packung mit 6 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 4.934,10€ pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Tabelle 3-18: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Adalimumab

Humira®					
Wirkstärke	Packungsgröße	mg/ Packung	AVP/ Packung	AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte/Packung [gesetzlich vorgeschriebene Rabatte]	AVP nach Abzug vor- geschriebener Rabatte/mg
40 mg	2 Stück	80	1.878,68€	1.772,89€ [1,77€ ^a ; 104,02€ ^b]	22,16€
	6 Stück	240	5.231,36€	4.934,10€ [1,77€ ^a ; 295,49€ ^b]	20,56€
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77€) b: Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1, SGB V					
<u>Abkürzungen:</u> AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm					

Secukinumab

Secukinumab gibt es in den Packungsgrößen 2 und 6 Fertigpens bzw. Fertigspritzen. Da die Preise der Fertigpens und -spritzen gleich sind, werden in der Tabelle nur die Fertigpens angeben. Nach Abzug der genannten Rabatte in Tabelle 3-19 ist die Packung mit 6 Stück die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 5.276,06€ pro Packung und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Tabelle 3-19: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Secukinumab

Cosentyx®					
Wirkstärke	Packungsgröße	mg/Packung	AVP/Packung	AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte/Packung [gesetzlich vorgeschriebene Rabatte]	AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte/mg
150 mg	2 Stück	300	1.797,50€	1.795,73€ [1,77€ ^a]	5,99€
	6 Stück	900	5.277,83€	5.276,06€ [1,77€ ^a]	5,86€
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77€)					
<u>Abkürzungen:</u>					
AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm					

Infliximab:

Für Infliximab steht ein Biosimilar – Inflectra® – im deutschen Markt zur Verfügung. Auf Grund der mangelnden Substituierbarkeit wird das Original Remicade® und Inflectra® gesondert dargestellt.

Remicade®

Remicade® steht in den Packungsgrößen 2, 3, 4 und 5 Durchstechflaschen mit jeweils 100 mg Pulver Infliximab zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. In Tabelle 3-20 wird die wirtschaftlichste Packung nach Abzug der gelisteten Rabatte bestimmt. Diese ist die Packung mit 5 Stück mit Kosten für die GKV in Höhe von 4.357,70€. Aus diesem Grund wird mit dieser Packung weitergerechnet.

Tabelle 3-20: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Remicade®

Remicade®					
Wirkstärke	Packungsgröße	mg/Packung	AVP/Packung	AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte /Packung [gesetzlich vorgeschriebene Rabatte]	AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte/mg
100 mg	2 Stück	200	1.904,37€	1.776,40€ [1,77€ ^a ; 105,49€ ^b , 20,71€ ^c]	8,88€
	3 Stück	300	2.827,92€	2.636,85€ [1,77€ ^a ; 158,23€ ^b , 31,07€ ^c]	8,79€
	4 Stück	400	3.751,43€	3.497,27€ [1,77€ ^a ; 210,97€ ^b , 41,42€ ^c]	8,74€
	5 Stück	500	4.674,97€	4.357,70€ [1,77€ ^a ; 263,72€ ^b , 51,78€ ^c]	8,72€
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77€)					
b: Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1, SGB V					
c: Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a, SGB V					
<u>Abkürzungen:</u>					
AVP: Apothekenverkaufspreis					

Inflectra®

Inflectra gibt es in fünf verschiedenen Packungsgrößen. Die 100 mg Packung mit 5 Stück ist nach Abzug der genannten Rabatte in Tabelle 3-21 die wirtschaftlichste Packung und wird für die weitere Berechnung herangezogen.

Tabelle 3-21: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Inflectra®

Inflectra®					
Wirkstärke	Packungsgröße	mg/Packung	AVP/ Packung	AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte / Packung [gesetzlich vorgeschriebene Rabatte]	AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte/mg
100 mg	1 Stück	100	718,07€	682,74€ [1,77€ ^a ; 33,56€ ^b]	6,83€
	2 Stück	200	1.432,20€	1.362,98€ [1,77€ ^a ; 67,45€ ^b]	6,81€
	3 Stück	300	2.120,94€	2.018,15€ [1,77€ ^a ; 101,02€ ^b]	6,73€
	4 Stück	400	2.813,54€	2.676,85€ [1,77€ ^a ; 134,92€ ^b]	6,69€
	5 Stück	500	3.506,19€	3.335,59€ [1,77€ ^a ; 168,83€ ^b]	6,67€

a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77€)
b: Herstellerabschlag von 6% nach § 130a Abs. 1, Satz 2, SGB V

Abkürzungen:
AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm

Ustekinumab

Ustekinumab gibt es in zwei verschiedenen Wirkstärken für die Psoriasis Therapie: 45 mg und 90 mg. Da die 90 mg Wirkstärke bei Patienten mit einem Körpergewicht >90 kg empfohlen wird und der Standardpatient mit 70 kg definiert ist, wird diese Wirkstärke in der Tabelle 3-22 nicht extra aufgelistet. In dieser Tabelle ist ersichtlich, dass für die weiteren Berechnungen die 45 mg Wirkstärke mit einem AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 4.736,14€ für die weiteren Berechnungen berücksichtigt wird.

Tabelle 3-22: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Ustekinumab

Stelara®					
Wirkstärke	Packungsgröße	mg/ Packung	AVP/Packung	AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte / Packung [gesetzlich vorgeschriebene Rabatte]	AVP nach Abzug vorgeschriebener Rabatte/mg
45 mg	1 Stück	45	5.021,41€	4.736,14€ [1,77€ ^a ; 283,50€ ^b]	105,25€

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

Abkürzungen:
AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-23: 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				
Guselkumab (Tremfya®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Engmaschige Überprüfung auf Tuberkulose-Symptome	1 x pro Behandlung	6,5

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation A				
Fumarsäureester (Fumaderm®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	alle 4 Wochen	13
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GOT, GPT, Gamma-GT, AP)	alle 4 Wochen	13
		Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Protein und Glukose im Urin, Harnsediment)	alle 4 Wochen	13
Ciclosporin (Deximune®)		Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin und Harnsediment)	monatlich	12
		Bestimmung von Bilirubin und leberbezogenen Parametern	monatlich	12
Methotrexat (MTX Hexal®)		Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	monatlich	12
		Messung des MTX Blutspiegels	monatlich	12
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	monatlich	12
		Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	monatlich	12
NB UV-B	Früherkennung Hautkrebs	jährlich	1	
Secukinumab (Cosentyx®)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt	

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation B				
Adalimumab (Humira®)	Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Untersuchung auf Infektionen	1 x pro Behandlung	26,1
		Früherkennung Hautkrebs	1 x im Jahr	1
Infliximab (Remicade®)		Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge	1 x pro Behandlung	6,5
		Herstellung parenteraler Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Behandlung	6,5
		Untersuchung auf Infektionen	1 x pro Behandlung	6,5
Infliximab (Inflectra®)		Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge	1 x pro Behandlung	6,5
		Herstellung parenteraler Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Behandlung	6,5
		Untersuchung auf Infektionen	1 x pro Behandlung	6,5
Ustekinumab (Stelara®)		Engmaschige Überprüfung auf Tuberkulose-Symptome	1 x pro Behandlung	4,3
		Früherkennung Hautkrebs	1 x im Jahr	1
Secukinumab (Cosentyx®)		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
<u>Abkürzungen:</u> GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase, AP: Alkalische Phosphatase; NB: Narrow band; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; UV-B: Ultraviolett-B Licht				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Da es sich bei den Behandlungen um einen kontinuierlichen Behandlungsmodus handelt, beziehen sich die Angaben der zusätzlichen GKV-Leistungen lediglich auf die Erhaltungstherapie und wurden den jeweiligen Fachinformationen und im Fall der Phototherapie der deutschen S3-Leitlinie entnommen. Die einmaligen Maßnahmen zu Beginn einer Behandlung wurden aus diesem Grund nicht aufgenommen (Nast et al. 2011).

Guselkumab (Tremfya®)

Laut Fachinformation von Guselkumab sollen die Patienten während der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden (Janssen 2017b).

Fumarsäureester (Fumaderm®)

Während der Therapie mit Fumaderm® soll das komplette Blutbild alle 4 Wochen kontrolliert werden (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten). Somit fallen 13 Behandlungen im Erhaltungsjahr an. Ebenfalls müssen die leberbezogenen Enzyme sowie die Nierenfunktion im Abstand von vier Wochen überwacht werden. Dies ergibt im Jahr 13 Untersuchungen pro Patient (Biogen 2016).

Ciclosporin (Deximune®)

Während der Erhaltungstherapie mit Ciclosporin (Deximune®) Weichkapseln soll laut Fachinformation eine monatliche Nierenfunktionskontrolle (Serumkreatinin und Harnsediment) durchgeführt werden. Im Jahr fallen hier in beiden Fällen 12 Behandlungen an. Des Weiteren wird empfohlen Bilirubin und weitere leberbezogene Parameter monatlich zu überwachen. Auch hier entstehen 12 Behandlungen im Jahr (Dexcel Pharma GmbH 2015).

Methotrexat (MTX Hexal®)

Bei einer Therapie mit Methotrexat Tabletten soll eine monatliche Überwachung des Blutbilds, des Methotrexat-Blutspiegels und der Nierenfunktionsleistung durchgeführt werden. Zudem müssen die leberbezogenen Enzyme monatlich untersucht werden (Pfizer 2017).

NB UV-B-Bestrahlung

Während der Behandlung mit NB UV-B soll einmal im Jahr eine Hautkrebsuntersuchung durchgeführt werden (Nast et al. 2011).

Adalimumab (Humira®)

Laut Fachinformation von Adalimumab (Humira®) müssen Patienten im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose während und nach der Behandlung engmaschig einmal pro Behandlung überwacht werden. Im Jahr fallen 26,1 Behandlungen an. Um melanomartige Hauttumore auszuschließen, muss vor und einmal im Jahr während der Behandlung eine Untersuchung stattfinden. Insgesamt fällt in der Erhaltungsphase eine Untersuchung an (Abbvie 2017).

Secukinumab (Cosentyx®)

Laut Fachinformation von Secukinumab (Cosentyx®) gibt es keine zusätzlichen GKV-Leistungen, die während der Behandlung anfallen (Novartis Pharma 2017b).

Infliximab (Remicade®)

Bei einer Behandlung mit Infliximab (Remicade®) wird die parenterale Lösung von einer Apotheke hergestellt. Diese Zubereitung wird über die Hilfstaxe abgerechnet (GKV-

Spitzenverband und DAV 2015). Während der zweistündigen Verabreichung müssen die Patienten in Bezug auf akute infusionsbedingte Reaktionen beobachtet werden. Diese Herstellungs- und Nachsorgekosten fallen folglich bei jeder Infusion an und summieren sich im Jahr auf 6,5 Positionen. Eine regelmäßige Untersuchung auf Infektionen wird ebenfalls dem Patienten einmal im Jahr geraten (MSD 2016).

Infliximab (Inflectra®)

Bei einer Behandlung mit Infliximab (Inflectra®) wird die parenterale Lösung von einer Apotheke hergestellt. Diese Zubereitung wird über die Hilfstaxe abgerechnet (GKV-Spitzenverband und DAV 2015). Während der zweistündigen Verabreichung müssen die Patienten in Bezug auf akute Infusionsbedingte Reaktionen beobachtet werden. Diese Herstellungs- und Nachsorgekosten fallen folglich bei jeder Infusion an und summieren sich im Jahr auf 6,5 Positionen. Eine regelmäßige Untersuchung auf Infektionen wird ebenfalls den Patienten einmal im Jahr geraten (Pfizer 2016).

Ustekinumab (Stelara®)

Laut Fachinformation von Ustekinumab sollen die Patienten während der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden. Es ergeben sich im Jahr 4,3 Behandlungen. Ebenfalls wird empfohlen alle Patienten hinsichtlich eines Auftretens von nicht-melanozytärem Hautkrebs einmal im Jahr während der Behandlung zu überprüfen (Janssen 2017a).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Komplettes Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten:	
• Vollständiger Blutstatus (EBM: 32122)	1,10
• Mikroskopische Differenzierung und Beurteilung aller korpuskulären Bestandteile (EBM: 32051)	0,40
	Summe: 1,50
Kontrolle der leberbezogenen Enzyme:	
• GOT (EBM: 32069)	0,25
• GPT (EBM: 32070)	0,25
• Gamma-GT (EBM: 32071)	0,25
• AP (EBM: 32068)	0,25
• Billirubin gesamt (EBM: 32058)	0,25
	Summe: 1,25

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge – Infusionen (EBM: 01510)	52,86
Herstellung parenteraler Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00
<u>Abkürzungen:</u> AP: alkalische Phosphatase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GLDH: Glutamat-Dehydrogenase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GT: Glutamatttransferase; HDL: High Density Lipoprotein; IFN: Interferon; LDH: Laktat-Dehydrogenase; LDL: Low Density Lipoprotein; MTX: Methotrexat	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. In Bezug auf die Phototherapie wurden neben den Fachinformationen auch die S3-Leitlinie herangezogen (Nast et al. 2011). Die Kosten der jeweiligen Angaben ergeben sich aus dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Fassung vom 4. Quartal 2017 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV 2017). Für Infliximab wird für die Herstellung der parenteralen Lösung die Abrechnung über den Vertrag über „Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen Anlage 3 Teil 2 Ziffer 6“ herangezogen und pro Herstellung fallen Kosten in Höhe von 71,00€ bei der GKV an (GKV-Spitzenverband und DAV 2015). Zudem wird die Überwachung der Infliximab-Infusion neben der Fachinformation durch die S3-Leitlinie unterstützt, die speziell auf diese Überwachung hinweist (MSD 2016; Nast et al. 2011; Pfizer 2016).

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (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 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Guselkumab (Tremfya®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Engmaschige Überprüfung auf Tuberkulose-Symptome	(6,5 x 0,95€) 6,18€	975.951,78€ – 2.039.035,38€
Summe Guselkumab			6,18€	975.951,78€ – 2.039.035,38€
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation A				
Fumarsäureester (Fumaderm®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Komplettes Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten	(13 x 1,50€) 19,50€	1.185.483,00€ – 2.476.812,00€
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GOT, GPT, Gamma-GT, AP)	(13 x 1,00€) 13,00€	790.322,00€ – 1.651.208,00€
		Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Protein und Glukose im Urin, Harnsediment)	(13 x 29,65€) 385,45€	23.433.047,30€ – 48.958.317,20€
Summe Fumarestersäure			417,95€	25.408.852,30€ – 53.086.337,20€
Ciclosporin (Deximune®)		Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin und Harnsediment)	(12 x 29,65€) 355,80€	21.630.505,20€ – 45.192.292,80€
		Bestimmung von Bilirubin und leberbezogenen Parametern	(12 x 1,65€) 19,80€	1.203.721,20€ – 2.514.916,80€
Summe Ciclosporin			375,60€	22.834.226,40€ – 47.707.209,60€

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 (MTX Hexal®)		Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	(12 x 1,50€) 18,00€	1.094.292,00€ – 2.286.288,00€
		Messung des MTX Blutspiegels	(12 x 23,90€) 286,80€	17.435.719,20€ – 36.428.188,80€
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	(12 x 1,00€) 12,00€	729.528,00€ – 1.524.192,00€
		Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	(12 x 29,65€) 355,80€	21.630.505,20€ – 45.192.292,80€
Summe Methotrexat			672,60€	40.890.044,40€ – 85.430.961,60€
NB UV-B		Früherkennung Hautkrebs	(1 x 22,53€) 22,53€	1.369.688,82€ – 2.861.670,48€
Summe NB UV-B			22,53€	1.369.688,82€ – 2.861.670,48€
Secukinumab (Cosentyx®)		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig		
Summe Secukinumab			0€	0€
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation B				
Adalimumab (Humira®)	Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder	Untersuchung auf Infektionen	(26,1 x 11,90€) 310,59€	30.166.674,93€ – 63.026.475,75€
		Früherkennung Hautkrebs	(1 x 22,53€) 22,53€	2.188.271,31€ – 4.571.900,25€
Summe Adalimumab			333,12€	32.354.946,24€ – 67.598.376,00€

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Infliximab (Remicade®)		Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge	(6,5 x 52,86€) 343,59€	33.371.865,93€ – 69.723.000,75€
		Herstellung parenteraler Lösung mit monoklonalen Antikörpern	(6,5 x 71,00€) 461,50€	44.824.110,50€ – 93.649.887,50€
		Untersuchung auf Infektionen	(6,5 x 11,90€) 77,35€	7.512.773,45€ – 15.696.248,75€
Summe Infliximab			882,44€	85.708.749,88€ – 179.069.137,00€
Infliximab (Inflectra®)		Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge	(6,5 x 52,86€) 343,59€	33.371.865,93€ – 69.723.000,75€
		Herstellung parenteraler Lösung mit monoklonalen Antikörpern	(6,5 x 71,00€) 461,50€	44.824.110,50€ – 93.649.887,50€
		Untersuchung auf Infektionen	(6,5 x 11,90€) 77,35€	7.512.773,45€ – 15.696.248,75€
Summe Infliximab			882,44€	85.708.749,88€ – 179.069.137,00€
Ustekinumab (Stelara®)		Engmaschige Überprüfung auf Tuberkulose-Symptome	(4,3 x 0,95€) 6,18€	600.244,86€ – 1.254.076,50€
		Früherkennung Hautkrebs	(1 x 22,53€) 22,53€	2.188.271,31€ – 4.571.900,25€
Summe Ustekinumab			28,71€	2.788.516,17€ – 5.825.976,75€
Secukinumab (Cosentyx®)		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig		
Summe Secukinumab			0€	0€
Abkürzungen:				
AP: alkalische Phosphatase; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GT: Glutamattransferase; Lsg: Lösung; MTX: Methotrexat; NB: Narrow band; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; Tbl: Tabletten; UV-B: Ultraviolett-B Licht				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) 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 3-26: 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			
Guselkumab (Tremfya)[®]	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen		
Arzneimittelkosten		26.901,29€	4.248.278.618,09€ – 8.875.838.523,89€
zusätzliche GKV-Kosten		6,18€	975.951,78€ – 2.039.035,38€
Gesamtkosten		26.907,47€	4.249.254.569,87€ – 8.877.877.559,27€
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation A			
Fumarsäureester (Fumaderm)[®]	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind		
Arzneimittelkosten		996,45€ – 5.978,70€	60.578.181,30€ – 759.390.559,20€
zusätzliche GKV-Kosten		417,95€	25.408.852,30€ – 53.086.337,20€
Gesamtkosten		1.414,40€ – 6.396,65€	85.987.033,60€ – 812.476.896,40€
Ciclosporin (Deximune)[®]			
Arzneimittelkosten		3.232,02€	196.487.423,88€ – 410.518.252,32€
zusätzliche GKV-Kosten		375,60€	22.834.226,40€ – 47.707.209,60€
Gesamtkosten		3.607,62€	219.321.650,28€ – 458.225.461,92€

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 (MTX Hexal®)			
Arzneimittelkosten		105,53€	6.415.590,82€ – 13.403.998,48€
zusätzliche GKV-Kosten		672,60€	40.890.044,40€ – 85.430.961,60€
Gesamtkosten		778,13€	47.305.635,22€ – 98.834.960,08€
NB UV-B			
Behandlungskosten		138,96€ – 405,30€	8.447.934,24€ – 51.479.584,80€
zusätzliche GKV-Kosten		22,53€	1.369.688,82€ – 2.861.670,48€
Gesamtkosten		161,49€ – 427,83€	9.817.623,06€ – 54.341.255,28€
Secukinumab (Cosentyx®)			
Arzneimittelkosten		21.367,96€	1.299.043.760,24€ – 2.714.072.807,36€
zusätzliche GKV-Kosten		0,00€	0,00€
Gesamtkosten		21.367,96€	1.299.043.760,24€ – 2.714.072.807,36€
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation B			
Adalimumab (Humira®)	Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt		
Arzneimittelkosten		21.792,28€	2.116.618.799,56€ – 4.422.198.419,00€
zusätzliche GKV-Kosten		333,12€	32.354.946,24€ – 67.598.376,00€
Gesamtkosten		22.125,40€	2.148.973.725,80€ – 4.489.796.795,00€
Infliximab (Remicade®)			
Arzneimittelkosten		19.871,11€	1.930.021.300,97€ – 4.032.344.996,75€
zusätzliche GKV-Kosten		882,44€	85.708.749,88€ – 179.069.137,00€
Gesamtkosten		20.709,98€	2.011.498.227,46€ – 4.202.572.691,50€

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Infliximab (Inflextra [®])			
Arzneimittelkosten		15.210,34€	1.477.334.693,18€ – 3.086.558.244,50€
zusätzliche GKV-Kosten		882,44€	85.708.749,88€ – 179.069.137,00€
Gesamtkosten		16.092,78€	1.563.043.443,06€ – 3.265.627.381,50€
Ustekinumab (Stelara [®])			
Arzneimittelkosten		20.839,02€	2.024.031.495,54€ – 4.228.758.133,50€
zusätzliche GKV-Kosten		28,71€	2.788.516,17€ – 5.825.976,75€
Gesamtkosten		20.867,73€	2.026.820.011,71€ – 4.234.584.110,25€
Secukinumab (Cosentyx [®])			
Arzneimittelkosten		21.367,96€	2.075.405.850,92€ – 4.336.093.283,00€
zusätzliche GKV-Kosten		0,00€	0,00€
Gesamtkosten		21.367,96€	2.075.405.850,92€ – 4.336.093.283,00€
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>Abkürzungen: PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht</p>			

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

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient wird die benötigte Anzahl an Pens/Fertigspritzen/Tabletten kaufmännisch gerundet.

Guselkumab

Tabelle 3-27: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Guselkumab

Tremfya®					
Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf	Preis pro Fertipgen in €	Benötigte Anzahl Fertipgens/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
100 mg x 1	4.138,66€	650 mg	4.138,66€	6,5 (650 mg/100 mg)	26.901,29€ [4.138,66€ x 6,5]

Zweckmäßige Vergleichstherapien der Teilpopulation A**Fumarsäureester**

Tabelle 3-28: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Fumarsäureester

Fumaderm®					
Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf	Preis pro Tablette in €	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
120 mg x 200	546,52€	43.800 – 262.800 mg	2,73€ [546,52€/200]	365 – 2.190 [43.800 mg/ 120 mg] [262.800 mg/ 120 mg]	996,45€ – 5.978,70€ [365 x 2,73€] [2.190 x 2,73€]

a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung auf mg Ebene für die Rechnung berücksichtigt

Ciclosporin

Tabelle 3-29: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ciclosporin

Deximune®					
Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Tablette in €	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
100 mg x 30	106,20€	91.250 mg	3,54€ [106,20€/30]	913 [91.250 mg/100 mg]	3.232,02€ [913 x 3,54€]

a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung auf mg Ebene für die Rechnung berücksichtigt
b: Da für Ciclosporin eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet

Methotrexat

Tabelle 3-30: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Methotrexat

MTX Hexal®					
Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der zu be- rückichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahres- bedarf^b	Preis pro Tablette in €	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
15 mg x 30	52,00€	913 mg	1,73€ [52,00€/30]	61 [913 mg/15 mg]	105,53€ [61 x 1,73€]
a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung auf mg Ebene für die Rechnung berücksichtigt b: Da für Methotrexat eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet					

NB UV-B

Tabelle 3-31: Berechnung der Behandlungskosten pro Patient pro Jahr für die Phototherapie – NB UV-B

NB UV-B		
Behandlungen im Jahr	Preis pro Behandlung in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
24 – 70	5,79€	138,96€ – 405,30€ [24 x 5,79€] [70 x 5,79€]

Secukinumab

Tabelle 3-32: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Secukinumab

Cosentyx®					
Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu be- rückichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahres- bedarf^b	Preis pro Pen in €	Benötigte Anzahl Pens/Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
150 mg x 6	5.276,06€	3.650 mg	879,34€ [5.276,06€/6]	24,3 [3.650 mg/150 mg]	21.367,96€ [24,3 x 879,34€]
a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung auf mg Ebene für die Rechnung berücksichtigt b: Da für Secukinumab eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet.					

Zweckmäßige Vergleichstherapien der Teilpopulation B**Adalimumab**

Tabelle 3-33: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Adalimumab

Humira®					
Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Pen in €	Benötigte Anzahl Pens/Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
40 mg x 6	4.934,10€	1.059 mg	822,35€ [4.934,10€/6]	26,5 [1.059 mg/40 mg]	21.792,28€ [26,5 x 822,35€]
a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung auf mg Ebene für die Rechnung berücksichtigt b: Da für Adalimumab eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet.					

Infliximab

Tabelle 3-34: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Infliximab – Remicade®

Remicade®					
Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Infusionslösung in €	Benötigte Anzahl Infusionslösung / Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
100 mg x 5	4.357,70€	2.275 mg	871,54€ [4.357,70€/5]	22,8 [2.275 mg/ 100 mg]	19.871,11€ [22,8 x 871,54€]
a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung auf mg Ebene für die Rechnung berücksichtigt b: Da für Infliximab in der Indikation Psoriasis keine amtliche DDD vorliegt, wird laut Fachinformation gerechnet					

Tabelle 3-35: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Infliximab – Inflectra®

Inflectra®					
Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahresbedarf^b	Preis pro Infusionslösung in €	Benötigte Anzahl Infusionslösung / Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
100 mg x 5	3.335,59€	2.275 mg	667,12€ [3.335,59€/5]	22,8 [2.275 mg/100 mg]	15.210,34€ [22,8 x 667,12€]
a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung auf mg Ebene für die Rechnung berücksichtigt b: Da für Infliximab in der Indikation Psoriasis keine amtliche DDD vorliegt, wird laut Fachinformation gerechnet					

Ustekinumab

Tabelle 3-36: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ustekinumab

Stelara®					
Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu be- rücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahres- bedarf^b	Preis pro Infusions- lösung in €	Benötigte Anzahl Infusions- lösung /Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
45 mg x 1	4.736,14€	197 mg	4.736,14€ [4.736,14€/1]	4,4 [197 mg/45 mg]	20.839,02€ [4,4 x 4.736,14€]
a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung auf mg Ebene für die Rechnung berücksichtigt b: Da für Ustekinumab eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet.					

Secukinumab

Tabelle 3-37: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Secukinumab

Cosentyx®					
Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu be- rücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)^a	Jahres- bedarf^b	Preis pro Pen in €	Benötigte Anzahl Pens/Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
150 mg x 6	5.276,06€	3.650 mg	879,34€ [5.276,06€/6]	24,3 [3.650 mg/150 mg]	21.367,96€ [24,3 x 879,34€]
a: Es wurde die wirtschaftlichste Packung auf mg Ebene für die Rechnung berücksichtigt b: Da für Secukinumab eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die nachfolgenden Angaben zu den Versorgungsanteilen basieren auf den Angaben in dem Abschnitt 3.2.

Als geschätzte Spanne für die Zielpopulation in der GKV im Anwendungsgebiet von Guselkumab wurde für die Teilpopulationen A und B im Abschnitt 3.2.4 folgendes angegeben:

- Teilpopulation A: 60.794 – 127.016
- Teilpopulation B: 97.127 – 202.925

Es wird davon ausgegangen, dass Guselkumab nicht bei der gesamten Anzahl der Patienten in Population A und B angewendet werden wird. Daher wird die reale Anzahl an Patienten, die mit Guselkumab behandelt werden, kleiner sein, als die Gesamtheit der für eine Therapie in Frage kommenden Patienten. Wie in Abschnitt 3.2.2 ausführlich beschrieben, hat sich die Therapielandschaft zur Behandlung der Plaque-Psoriasis in den letzten Jahren durch neue Zulassungen mit erweiterten Anwendungsgebieten verändert. Mit Secukinumab wurde 2015 zum ersten Mal ein Biologikum für systemisch naive Patienten zugelassen. Adalimumab folgte kurze Zeit darauf. Ixekizumab und Brodalumab sind seit 2016 bzw. 2017 auch für diese Patientenpopulation zugelassen worden. Zusätzlich sind diese Therapien bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf systemische Therapien, mit Kontraindikationen oder Intoleranzen gegenüber systemischen Therapien inklusive Biologika zugelassen.

Durch die vielen Therapiealternativen und anstehenden Änderungen kann nicht genau abgeschätzt werden, welcher Versorgungsanteil von Guselkumab auf die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen entfällt.

Janssen erachtet jedoch die in den Nutzendossiers von Secukinumab genannten Versorgungsanteile auch für Guselkumab als plausibel, da das Anwendungsgebiet von Guselkumab im Vergleich zu Secukinumab identisch ist und der G-BA darüber hinaus Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Teilpopulationen definiert hat. Demnach ergibt sich für Teilpopulation A, basierend auf einer GKV-Routinedatenanalyse, ein Versorgungsanteil von 4,1% in der GKV-Population (Novartis Pharma 2017a).

Für Teilpopulation B ergibt sich nach Novartis-internen Schätzungen ein Versorgungsanteil von 25,9%, da für Ustekinumab fünf Jahre nach Markteinführung ein Marktanteil von ca. 28% beobachtet wurde und in fünf Jahren für Secukinumab ein ähnlicher Versorgungsanteil erwartet wird (Novartis Pharma 2015).

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis kann sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich erfolgen.

Es wird aber davon ausgegangen, dass die lebenslange Therapie mit konventionell systemischen Therapien und Biologika vorwiegend im ambulanten Sektor erfolgt.

Therapieabbrüche

Guselkumab ist erst seit kurzem für die Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassen, daher liegen keine Daten aus dem Versorgungsalltag hinsichtlich Therapieabbrüchen vor.

Da die Übertragung der Abbruchraten aus Studien zur Abschätzung der Therapieabbrüche im reellen Versorgungsalltag mit großer Unsicherheit behaftet ist und daher nicht weiter für die Berechnung berücksichtigt werden kann, wird an dieser Stelle auf nähere Angaben hierzu verzichtet.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation sind Patienten mit schwerwiegenden Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff Guselkumab, einem anderen im Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteil oder mit klinisch relevanten aktiven Infektionen z. B. aktive Tuberkulose kontraindiziert.

Da zu den genannten Kontraindikationen keine Angaben zur Häufigkeit vorliegen, kann eine Reduzierung der geschätzten Zielpopulationsgröße nicht vorgenommen werden.

Patientenpräferenz

Generell sollten individuelle Patientenpräferenzen bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden. Bei einer Befragung von Psoriasis-Patienten wurden als wichtigste Therapieziele eine schnelle Verbesserung der Hautsymptome und von allen Hautläsionen befreit zu sein angegeben (WHO 2016). Ergebnisse aus den Studien VOYAGE 1 und 2 zeigten, dass unter Guselkumab schon nach der zweiten Induktionsdosis 9 von 10 Patienten eine deutliche Verbesserung ihrer Hautsymptomatik aufwiesen und im weiteren Verlauf der Therapie mit Guselkumab ein komplettes Abklingen der Psoriasis-Plaques beobachtet wurde. Da Guselkumab die für den Patienten wichtigsten patientenrelevanten Therapieziele erfüllt, kann davon ausgegangen werden, dass eine gewisse Präferenz der Patienten für eine Therapie mit Guselkumab vorliegen wird.

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.

Im Abschnitt 3.3 werden die Therapiekosten in den Teilpopulationen A und B für alle Patienten kalkuliert, die für eine Therapie mit Guselkumab generell geeignet sind.

Da aber auf Basis der aufgeführten Gründe nur unter sehr großer Unsicherheit bestimmt werden könnte, wie viele Patienten in der Versorgung auch tatsächlich mit Guselkumab behandelt werden, wird auf eine exakte Benennung der zu erwartenden Versorgungsanteile verzichtet. Es wird aber davon ausgegangen, dass die unter Abschnitt 3.3 aufgeführten Therapiekosten in den Teilpopulationen A und B eine Überschätzung der tatsächlichen letztlich anfallenden Kosten darstellt und diese Therapiekosten für die GKV kleiner ausfallen werden.

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 Apothekenabgabepreise der berücksichtigten Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe zum Stichtag 15. September 2017 entnommen (Lauer-Fischer 2017b).

Die Angaben zum Verbrauch der Arzneimittel und den notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den jeweiligen Fachinformationen, der S3-Leitlinie Psoriasis vulgaris und dem G-BA Beschluss über Änderungen einer Arzneimittelrichtlinie zu Secukinumab (G-BA 2015a; Nast et al. 2011). Die Angaben über die Bestrahlung basiert zusätzlich auf der S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie (DDG und Herzinger 2015; Nast et al. 2011), sowie dem G-BA Beschluss zur Balneophototherapie und der Richtlinien und Methoden vertragsärztlicher Versorgung (G-BA 2008b). Die Verbrauchsangaben wurden der ATC-Klassifikation aus der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD Angaben für Deutschland für das Jahr 2017 entnommen (WiDO und DIMDI 2017).

Zur Abrechnung der Herstellung von parenteraler Lösung wurde der Vertrag über „Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen Anlage 3 Teil 2 Ziffer 6“ herangezogen (GKV-Spitzenverband und DAV 2015).

Die Kostenangaben für Gebührenordnungspositionen ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (Fassung vom 4. Quartal 2017) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 10,53 Cent je Punkt für das Jahr 2017 (KBV 2017).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Abbvie 2017. Fachinformation Humira® (Adalimumab) 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze / Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Stand September 2017. Data on file. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.10.2017.
2. Biogen 2016. Fachinformation Fumaderm® initial - Fumaderm®: Stand Januar 2016. Data on file. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.10.2017.
3. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Herzinger T. 2015. S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie: AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013-029, Entwicklungsstufe: 1. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0291_S1_UV-Phototherapie__Photochemotherapie_2015-08.pdf, abgerufen am: 16.11.2017.
4. Dexcel Pharma GmbH 2015. Deximune® 25 mg / 50 mg / 100 mg Weichkapseln Stand Oktober 2015. Data on file.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2008a. Balneophototherapie: Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses“. Stand: 21. Mai 2008. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_Abschluss.pdf, abgerufen am: 10.10.2017.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2008b. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie [1572 A]: Vom 13. März 2008. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-645/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_BAnz.pdf, abgerufen am: 16.11.2017.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf, abgerufen am: 11.08.2017.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf, abgerufen am: 16.11.2017.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Anlage VII zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie: Regelungen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-447/AM-RL-VII-Aut-idem_2017-05-15.pdf, abgerufen am: 15.11.2017.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung: Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (früher BUB-Richtlinie). In Kraft getreten am 30. August 2017*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1442/MVV-RL_2017-06-15_iK-2017-08-30.pdf, abgerufen am: 05.11.2017.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Secukinumab (Plaque-Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse): IQWiG-Berichte - Nr. 515*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1811/2017-03-01Nutzenbewertung-IQWiG_Secukinumab-D-276.pdf, abgerufen am: 25.10.2017.
12. Janssen 2017a. *Fachinformation STELARA® (Ustekinumab) 45 mg/90 mg Injektionslösung / STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand März 2017. Data on file*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.10.2017.
13. Janssen 2017b. *Fachinformation Tremfya® (Guselkumab) Stand November 2017. Data on file*.
14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2017. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 4. Quartal 2017*. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/media/EBMBrowserHtml.zip>, abgerufen am: 16.11.2017.
15. Lauer-Fischer 2017a. *Lauer-Taxe®: Außer Vertrieb Meldung von Meladinine Lösungskonzentrat® sowie den Meladinine Tabletten® zum 15. September 2017. Data on file*.
16. Lauer-Fischer 2017b. *Lauer-Taxe®: Preis- und Produktstand 15. September 2017. Data on file*.
17. MSD 2016. *Fachinformation REMICADE® (Infliximab) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2016. Data on file*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.10.2017.
18. Nast A., Boehncke W.-H., Mrowietz U. et al. 2011. *S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2011*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 9 (Suppl 2), S. S1-104.
19. Novartis Pharma 2015. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®): Modul 3A: Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-861/2015-05-29_Modul3A_Secukinumab.pdf, abgerufen am: 13.11.2017.
20. Novartis Pharma 2017a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®): Modul 3A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-*

Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind.

Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1809/2017-02-](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1809/2017-02-27_Modul3A_Secukinumab.pdf)

[27_Modul3A_Secukinumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1809/2017-02-27_Modul3A_Secukinumab.pdf), abgerufen am: 16.11.2017.

21. Novartis Pharma 2017b. *Fachinformation Cosentyx® (Secukinumab) 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Stand August 2017. Data on file.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.11.2017.
22. Pfizer 2016. *Fachinformation Inflectra (Infliximab) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand September 2016. Data on file.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.11.2017.
23. Pfizer 2017. *Fachinformation Lantarel® (Methotrexat) Tabletten: Stand August 2017. Data on file.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.10.2017.
24. Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und Deutscher Apothekerverband (DAV) 2015. *"Hilfstaxe" (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen): Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen (Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015).* Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf, abgerufen am: 16.11.2017.
25. Wissenschaftliches Institut der AOK im AOK-Bundesverband (WIdO) und Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2017. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017.* Verfügbar unter: https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_amtlicher_atc-index_2017_1216.zip, abgerufen am: 15.11.2017.
26. Wissenschaftliches Institut der AOK im AOK-Bundesverband (WIdO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Fricke U. et al. 2016. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V Klassifikation im Gesundheitswesen: Beschlussvorlage für die ATC-Arbeitsgruppe des Kuratoriums für Fragen der.* Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/arbeitsgruppe/2017/ag-atc-beschluss-20161125.pdf>, abgerufen am: 16.11.2017.
27. World Health Organization (WHO) 2016. *Global report on PSORIASIS.* Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf, abgerufen am: 02.11.2017.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Tremfya® (Wirkstoff: Guselkumab) 100 mg Injektionslösung entnommen (Stand der Information nach positiver CHMP Opinion 15.09.2017) (EMA und CHMP 2017).

Guselkumab ist ein rein humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-Lambda-(IgG1 λ)-Antikörper gegen das Interleukin(IL)23-Protein, hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in einer Chinese-Hamster-Ovary-(CHO)-Zelllinie.

Es wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Tremfya® ist zur Anwendung unter der Leitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.

Nach angemessener Schulung in subkutaner Injektionstechnik können Patienten Tremfya® selbst injizieren, wenn der Arzt dies für angebracht hält. Jedoch soll der Arzt eine entsprechende medizinische Nachbeobachtung der Patienten sicherstellen. Die Patienten sind angewiesen, die vollständige Menge an Tremfya® gemäß der Beilage „Hinweise zur Anwendung“, die der Verpackung beiliegt, zu injizieren.

Vor Beginn der Behandlung mit Tremfya® sind die entsprechend aufgeführten Gegenanzeigen zu beachten:

Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Vor Beginn der Behandlung mit Tremfya® sollten die Patienten auf eine Tuberkulose-(TB)-Infektion untersucht werden. Patienten, die Tremfya® erhalten, sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten

mit latenter oder aktiver TB in der Vorgeschichte, bei denen kein angemessener Behandlungsverlauf bestätigt werden kann, sollte vor dem Einleiten der Behandlung mit Tremfya® eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Tremfya® kann das Infektionsrisiko erhöhen. Eine Behandlung mit Tremfya® sollte bei Patienten mit klinisch relevanten aktiven Infektionen erst nach dem Abklingen oder einer angemessenen Behandlung der Infektion eingeleitet werden. Mit Tremfya® behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch relevanten chronischen oder akuten Infektion auftreten. Wenn ein Patient eine klinisch relevante oder schwerwiegende Infektion entwickelt oder nicht auf die Standardtherapie reagiert, sollte er engmaschig überwacht und Tremfya® bis zum Abklingen der Infektion abgesetzt werden.

Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Anwendung von Tremfya® unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

Ergebnisse einer Phase I-Studie an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis deuten darauf hin, dass Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Guselkumab- und Substraten unterschiedlicher Cytochrom P (CYP)-Enzyme (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP1A2) unwahrscheinlich sind. Bei gleichzeitiger Anwendung von Guselkumab und CYP450-Substraten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitige Immunsuppressiva- oder Phototherapie:

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

Art der Anwendung:

Subkutane Anwendung. Wenn möglich, sollten Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden.

Nach der Entnahme von Tremfya® aus dem Kühlschrank ist die Fertigspritze im Umkarton zu belassen und bis zur Injektion 30 Minuten zu warten, damit die Fertigspritze Raumtemperatur erreicht. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.

Vor Gebrauch der Fertigspritze empfiehlt es sich, diese visuell zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos bis hellgelb sein und kann wenige kleine weiße oder durchsichtige Partikel enthalten. Tremfya® darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung trübe oder verfärbt ist oder große Partikel enthält.

Jeder Packung Tremfya® liegt eine Beilage mit dem Titel „Hinweise zur Anwendung“ bei, in welcher die Vorbereitung und Anwendung der Fertigspritze ausführlich beschrieben sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC Annex II) und die Bedingungen des Inverkehrbringens als obligaten Teil der Zulassung (Janssen 2017; Janssen-Cilag International N.V. 2017).

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen:

Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Gemäß Part VI.1.4 des Risk Management Plans “Summary table of Risk Minimisation Measures” ergeben sich die in der Tabelle 3-38 aufgelisteten risikominimierenden Maßnahmen.

Tabelle 3-38: Risikominimierende Maßnahmen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine	Keine	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Schwerwiegende Infektionen	FI Tremfya®: Entsprechende Hinweise werden in den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung (4.2), Gegenanzeigen (4.3) und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (4.4) gegeben. Tremfya® ist zur Anwendung unter der Leitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.	Keine
Maligne Tumore	FI Tremfya®: Maligne Tumore werden nicht in der FI beschrieben. Tremfya® ist zur Anwendung unter der Leitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.	Keine
Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion (inklusive Anaphylaxie und Serumkrankheit)	FI Tremfya®: Entsprechende Hinweise werden in den Abschnitten Gegenanzeigen (4.3) und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (4.4) gegeben. Tremfya® ist zur Anwendung unter der Leitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.	Keine
Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse	FI Tremfya®: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse werden nicht in der FI beschrieben. Tremfya® ist zur Anwendung unter der Leitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.	Keine

Ein Annex 10 mit Angaben zu „proposed additional risk minimization activities“ ist nicht vorhanden.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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 über die im Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Quellen für den Abschnitt 3.4 entsprechen denjenigen, die im Zulassungsdossier enthalten sind bzw. den regulatorischen Anforderungen entsprechen.

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. European Medicines Agency (EMA) und Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2017. *CHMP assessment report Tremfya (Guselkumab - Janssen-Cilag): Procedure No. EMEA/H/C/004271/0000*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004271/smops/Positive/human_smop_001193.jsp&mid=WC0b01ac058001d127, abgerufen am: 13.11.2017.
2. Janssen 2017. *Fachinformation Tremfya® (Guselkumab)* Stand November 2017. *Data on file*.
3. Janssen-Cilag International N.V. 2017. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Tremfya (Guselkumab)* Version 1.2. *Data on file*.