

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Tildrakizumab (Ilumetri®)*

Almirall Hermal GmbH

## **Modul 3 A**

*Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis*

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

Stand: 13.11.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	88

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der Plaque-Psoriasis im Rahmen der Zulassung.....	21
Tabelle 3-2: Entwicklung der Versorgung von Patienten mit Psoriasis in Deutschland .....	24
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	35
Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	41
Tabelle 3-7: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	43
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-9: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Patient pro Jahr .....	53
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	61
Tabelle 3-12: 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).....	65
Tabelle 3-13: Sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe.....	70
Tabelle 3-14: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr.....	72
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	74
Tabelle 3-16: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	85

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADR	Adverse Drug Reaction
AMP	Antimikrobielle Peptide
AVP	Apothekenverkaufspreis
BSA	Body Surface Area
BVDD	Berufsverband der Deutschen Dermatologen
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IL	Interleukin
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LDL/HDL	Low-/High-Density Lipoprotein
MACE	Major adverse cardiovascular events
NB-UV-B	Narrowband UV-B
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Physician Global Assessment
PV	Pharmakovigilanz
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SIB	Suicidal ideation behavior
TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Almirall Hermal für Tildrakizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis,

A) die für eine systemische Therapie in Frage kommen, lautet:

Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.<sup>1</sup>

B) 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, lautet:

Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab oder Etanercept<sup>2</sup>

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt folgendes Anwendungsgebiet von Tildrakizumab (Ilumetri®) zugrunde [2]:

*„Ilumetri® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.“*

In Modul 4A zeigt Almirall Hermal für das Teilanwendungsgebiet A den medizinischen Zusatznutzen in einem indirekten Vergleich gegenüber dem **Fumarsäureester-Gemisch** Fumaderm®. Für das Teilanwendungsgebiet B erfolgt der Nachweis über einen direkten Vergleich gegen **Etanercept**.

### 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*

---

<sup>1</sup> Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass Ciclosporin und Methotrexat für den G-BA ausweislich der Liste der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel nur für Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen sind. Darüber hinaus ist Ciclosporin für die Langzeittherapie kontraindiziert [1].

<sup>2</sup> Aus Sicht von Almirall Hermal erfüllt Etanercept die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie, diese Position ist im Abschnitt 3.1.2 näher erläutert. Aus diesem Grund wird Etanercept im vorliegenden Dossier – abweichend von der Festlegung des G-BA im Beratungsgespräch – als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt und die Kosten für Etanercept werden im Abschnitt 3.3 dargestellt.



*Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 21.09.2017 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das oben beschriebene Anwendungsgebiet statt:

### **G-BA-Beratung 2017-B-148**

Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [3]:

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

*a) die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:*

- *Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UV-B) oder Secukinumab*

*Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.*

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

- *Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab*

*Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.*

Zum Zulassungsstatus der Arzneimittel führt der G-BA aus:

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

Somit sind – trotz einer „oder“-Verknüpfung der Therapiealternativen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Ciclosporin und Methotrexat nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten geeignet. Dies trifft des Weiteren ebenfalls auf den Wirkstoff Methoxsalen als Bestandteil der oralen PUVA zu, der nur für Patienten mit schwerer Psoriasis zugelassen ist. Nach Erreichen der Erscheinungsfreiheit ist eine langfristig angelegte PUVA-Erhaltungstherapie nicht angezeigt. Zudem sind alle verfügbaren Packungen von

Methoxsalen (Meladinine®) zum 15.09.2017 außer Vertriebsgesetz gestellt worden. Somit ist in Deutschland derzeit kein Fertigarzneimittel mehr für die orale PUVA verfügbar.

*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 Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

#### **Teilanwendungsgebiet A: Ausschluss der Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie**

Vor dem Hintergrund der chronischen Natur der Erkrankung steht bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung der Plaque-Psoriasis die Langzeittherapie und nicht die Initial- bzw. Induktionstherapie im Fokus. Die Phototherapie wird jedoch von den für Deutschland relevanten Leitlinien für die Erhaltungstherapie als „nicht indiziert“ bewertet bzw. wegen der Assoziation langfristiger unerwünschter Wirkungen mit der kumulativen UV-Dosis nicht für die Langzeittherapie empfohlen [4-6].

Aus diesem Grund stellt die Phototherapie keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung in der Indikation Plaque-Psoriasis dar, sofern keine Einschränkung auf die Induktionstherapie vorliegt und eine Langzeittherapie bewertet werden soll. Dies gilt für die Phototherapien ohne und mit Verwendung von Photosensibilisatoren (Photochemotherapie).

Zudem können die aufgelisteten Varianten der Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) nicht zu den systemischen Therapien und damit als für dieses Teilanwendungsgebiet zweckmäßige Vergleichstherapien gezählt werden.

Der G-BA listet in den „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (Nutzenbewertung Guselkumab, Verfahrensnummer D-330) unter systemischen Therapien nur systemisch-medikamentöse Therapien auf [1]. Die Phototherapien sind unter nicht-medikamentösen Behandlungen aufgeführt. Dass die Phototherapie nicht zu den systemischen Therapien zu zählen ist, wurde auch in der mündlichen Anhörung zu Ixekizumab (Vorgangsnummer 2017-03-01-D-275) durch die Fachgesellschaften DDG (Deutsche Dermatologische Gesellschaft) und BVDD (Berufsverband Deutscher Dermatologen) bestätigt [7].

In der aktuellen europäischen S3-Leitlinie zur systemischen Behandlung der Psoriasis vulgaris („European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris“) werden systemische Therapien wie folgt klassifiziert [6]:

- Konventionelle Therapien (Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat)
- Biologische Therapien (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab, Biosimilars, Secukinumab)

Die Phototherapie ist als eigenständige Therapieform bei der Bewertung der systemischen Therapien in der europäischen Leitlinie nicht eingeschlossen, sondern nur als Begleittherapie zu oralen oder parenteralen Systemtherapien der Psoriasis diskutiert. Die deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris [4] differenziert die vorhandenen Therapieoptionen nach:

- Basistherapie
- Topische Therapie (Calcineurin-Inhibitoren, Dithranol, Glukokortikosteroide, Steinkohlenteer, Tazaroten, Vitamin D3 und Analoga)
- Phototherapie
- Systemische Therapie (Adalimumab, Ciclosporin, Etanercept, Fumarsäureester, Infliximab, Methotrexat, Ustekinumab, Apremilast, Secukinumab, Biosimilars, Acitretin)

Auch in der deutschen Patientenleitlinie werden die Phototherapien unter „Licht- und Klimatherapie“ zusammengefasst und von den „äußerlichen (topischen)“ und „innerlichen (systemischen)“ Therapien unterschieden [8].

Die Leitlinien behandeln somit die Phototherapie übereinstimmend als eigenständige Therapieform, die alternativ zu oder in Kombination mit der systemischen Therapie eingesetzt wird. Aus Sicht von Almirall Hermal kann daher die Phototherapie nicht als eigenständige Therapiealternative als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, angesehen werden.

#### Vorgenommene Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Almirall Hermal:

Die Phototherapie wurde aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet A ausgeschlossen.

#### **Teilanwendungsgebiet B: Berücksichtigung von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie**

Nach Auffassung von Almirall Hermal ist auch der Wirkstoff Etanercept in die zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes B mit aufzunehmen. In der für Deutschland maßgeblichen S3-Leitlinie von Nast et al. steht Etanercept auf einer Stufe mit den Biologika

Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab [4]. Auch die europäische S3-Leitlinie nimmt keine Einschränkung der Empfehlung für Etanercept vor – Etanercept wird neben den anderen Biologika als gleichwertige Therapieoption genannt [9].

Es stehen nur sehr wenige direkt vergleichende Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit von Etanercept zur Verfügung. Diese weisen entweder eine sehr geringe Patientenzahl auf (wie die Studie PIECE, in der Infliximab gegen Etanercept verglichen wurde [10]) oder eine Studiendauer von weniger als 24 Wochen (wie die Studie ACCEPT, in der Etanercept mit Ustekinumab über 12 Wochen verglichen wurde [11]). Indirekte Vergleiche sind in der Regel nur über Placebo als Brückenkompator möglich, wobei wiederum die Problematik besteht, dass die meisten Studien nur über 12 Wochen placebokontrolliert sind und somit lediglich die Induktionsphase der Therapie betrachten. Diese Studien erfüllen hinsichtlich der Studiendauer nicht die Anforderung des G-BA an geeignete Studien zur Bewertung des Zusatznutzens und sollten demzufolge auch nicht zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden. Die Evidenzlage zum Vergleich der Wirksamkeit der Biologika in der Erhaltungstherapie bei systemisch vorbehandelten Patienten ist hingegen schwach. Reviews, die die Induktions- und Erhaltungstherapie separat bewerten, kommen zu dem Ergebnis, dass ein Ranking der Biologika für die Erhaltungstherapie auf Basis der verfügbaren Evidenz nicht möglich ist [12, 13], oder sehen keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit der Biologika in der Langzeittherapie [14]. Ein systematischer Review von Beobachtungsstudien aus dem klinischen Alltag zeigt ebenfalls eine vergleichbare Wirksamkeit der verschiedenen Biologika [15].

Der G-BA begründet den Ausschluss von Etanercept aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 21.09.2017 unter Berufung auf die Meta-Analysen aus zwei Review-Artikeln [6, 13].

Der erste Review von Nast et al., der Aussagen zur Langzeitanwendung der Biologika macht, beruht zum Großteil auf indirekten Vergleichen von Studien über Placebo-Arme, die im Allgemeinen nach 12 Wochen gestoppt wurden. Das Verzerrungspotential dieser Analysen ist dementsprechend als hoch einzuschätzen. Nichtsdestotrotz sind die Unterschiede zwischen Etanercept und Adalimumab sehr gering (z.B. PASI 75: RR für Adalimumab = 8,92 [95% KI: 6,33–12,57] vs. RR für Etanercept = 8,39 [95% KI: 6,74–10,45]). So weist auch der G-BA explizit darauf hin, dass zwar Infliximab, Secukinumab und Ustekinumab aus den im referenzierten Review betrachteten Wirkstoffen am wirksamsten in der Langzeitanwendung sind. Gleichzeitig impliziert diese Aussage und auch die Ergebnisse des Reviews, dass es keinen bedeutsamen Unterschied bzgl. der Wirksamkeit von Adalimumab und Etanercept in den zugelassenen Dosierungen gibt. Adalimumab ist aber im Gegensatz zu Etanercept in der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten.

Auch der zweite Review von Correr et al. zeigt, dass bei zulassungskonformer Ausreizung der Dosierung von Etanercept, dieses vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des Erreichens eines PASI 75 und PASI 90 gegenüber Adalimumab (im dosisfairen Vergleich) erzielt. Berücksichtigt man zudem das Auftreten schwerer unerwünschter Nebenwirkungen, zeigt sich sogar eine leichte Überlegenheit von Etanercept gegenüber Adalimumab.

Ein Ausschluss von Etanercept oder generell von Wirkstoffen kann ferner nicht nur auf der Beurteilung der Wirksamkeit beruhen, sondern das Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit sind ebenfalls zu berücksichtigen. Eine Vielzahl von Publikationen zeigt, dass Etanercept ein besseres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil hat als Adalimumab und Infliximab, welche beide im Gegensatz zu Etanercept Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind [10, 16-19].

Weiterhin wird Etanercept im deutschen Versorgungskontext wesentlich häufiger in der Indikation Plaque-Psoriasis eingesetzt als beispielweise Infliximab, was der aktuelle Datenstand des PsoBest-Registers zeigt [20].<sup>3</sup>

Abschließend ist der Ausschluss von Etanercept aufgrund eines möglicherweise schlechteren Wirksamkeitsprofils gegenüber anderen Bestandteilen der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die ebenfalls sehr hohe Heterogenität der unterschiedlichen Wirkstoffe in der Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet A nicht nachvollziehbar. In diesem bestehen beträchtliche Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen den aufgelisteten Therapieoptionen. Dennoch hat der G-BA diese Therapieoptionen ohne Einschränkungen als Alternativen der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit „oder“ verknüpft.

Somit lässt sich weder aus der für Deutschland relevanten Evidenz noch aus der deutschen Versorgungssituation ein Ausschluss von Etanercept aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründen. Daher ist aus Sicht von Almirall Hermal Etanercept in die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet B aufzunehmen.

#### Vorgenommene Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Almirall Hermal:

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

#### **Fazit zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Almirall Hermal für Tildrakizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis,

A) die für eine systemische Therapie in Frage kommen, lautet:

Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

B) die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben

---

<sup>3</sup> Von den 8.832 in das PsoBest-Register eingeschlossenen Patienten erhielten bei Einschluss 325 Patienten Etanercept, während nur 95 Patienten mit Infliximab behandelt wurden (Stand: 12.10.2018) [20].

oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, lautet:

Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab oder Etanercept

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Das Anwendungsgebiet von Tildrakizumab (Ilumetri®) wurde der Fachinformation entnommen [2]. Die Anwendungsgebiete der zweckmäßigen Vergleichstherapieoptionen wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden aus den Unterlagen zur Beratungsanforderung und der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch 2017-B-148 [3] zitiert. Die Angaben zu Etanercept stammen aus der deutschen und der europäischen S3-Leitlinie [4, 9], aus der vom G-BA in der Evidenzrecherche und –synopse zu Guselkumab zitierten Quelle [1], aus der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch 2017-B-148 [3] sowie dem deutschen Psoriasis-Register PsoBest [20].

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: Plaque-Psoriasis. [Zugriff: 27.08.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2213/2017-12-01\\_Informationen-zVT\\_Guselkumab-D-330.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2213/2017-12-01_Informationen-zVT_Guselkumab-D-330.pdf).
2. Almirall S. A. (2018): Ilumetri® 100 mg - Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 09/2018 [Zugriff: 10.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-148.
4. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. (2017): S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. (28.08.2018)
5. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (2015): S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. [Zugriff: 15.09.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-029l\\_S1\\_UV-Phototherapie\\_Photochemotherapie\\_2015-08.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-029l_S1_UV-Phototherapie_Photochemotherapie_2015-08.pdf).

6. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN (2015): Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Investigative Dermatology*; 135(11):2641-8.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 – Ixekizumab vom 17. August 2017. [Zugriff: 26.09.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_D-275\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf).
8. Deutscher Psoriasis Bund (2018): Patientenleitlinie zur Behandlung der Psoriasis der Haut. [Zugriff: 21.10.2018]. URL: [https://www.psoriasis-bund.de/fileadmin/images/broschueren/Patientenleitlinie\\_zur\\_Behandlung\\_der\\_Psoriasis\\_der\\_Haut.pdf](https://www.psoriasis-bund.de/fileadmin/images/broschueren/Patientenleitlinie_zur_Behandlung_der_Psoriasis_der_Haut.pdf).
9. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. (2015): European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - EDF in cooperation with EADV and IPC. [Zugriff: 07.06.2017]. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.13354>.
10. de Vries AC, Thio HB, de Kort WJ, Opmeer BC, van der Stok HM, de Jong EM, et al. (2017): A prospective randomized controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis: the Psoriasis Infliximab vs. Etanercept Comparison Evaluation (PIECE) study. *Br J Dermatol*; 176(3):624-33.
11. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. (2010): Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*; 362(2):118-28.
12. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, et al. (2012): Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 26(11):1331-44.
13. Correr CJ, Rotta I, de Souza Teles T, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM, et al. (2013): Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad Saude Publica*; 29 Suppl 1:S17-31.
14. Reich K, Sinclair R, Roberts G, Griffiths CE, Tabberer M, Barker J (2008): Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*; 24(5):1237-54.
15. Zweegers J, Otero ME, van den Reek JM, van Lumig PP, Driessen RJ, Kievit W, et al. (2016): Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*; 96(4):453-8.
16. VA Pharmacy Benefits Management Services (2013): Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. [Zugriff: 06.12.2017]. URL: [https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjVo5SSgfXXAhVPKVAKHdmnB1EQFggnMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.pbm.va.gov%2Fclinicalguidance%2Fdrugmonographs%2FBiologicsinPsoriasisandPsoriaticArthritisMonographandLiteratureReview.pdf&usq=AOvVaw1OKIuuunWtx\\_2QepdRiBpf](https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjVo5SSgfXXAhVPKVAKHdmnB1EQFggnMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.pbm.va.gov%2Fclinicalguidance%2Fdrugmonographs%2FBiologicsinPsoriasisandPsoriaticArthritisMonographandLiteratureReview.pdf&usq=AOvVaw1OKIuuunWtx_2QepdRiBpf).

17. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. (2015): Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA dermatology*; 151(9):961-9.
18. Brunasso AMG, Puntoni M, Salvini C, Delfino C, Curcic P, Gulia A, et al. (2011): Tolerability and safety of biological therapies for psoriasis in daily clinical practice: a study of 103 Italian patients. *Acta dermato-venereologica*; 91(1):44-9.
19. Girolomoni G, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, et al. (2012): Safety of anti-TNF $\alpha$  agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacology and immunotoxicology*; 34(4):548-60.
20. PsoBest (2018): Aktuelle Einschlusszahlen Stand: 10/2018. [Zugriff: 12.10.2018]. URL: <https://www.psobest.de/einschlusszahlen/>.



## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### **Überblick über die Erkrankung Plaque-Psoriasis**

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

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

#### **Pathogenese der Plaque-Psoriasis**

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

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

Der Pathogenese der Plaque-Psoriasis liegen enge Wechselwirkungen zwischen Komponenten des angeborenen und des adaptiven Immunsystems zugrunde [5-7]. Primär werden dendritische Zellen durch ein noch nicht identifiziertes Antigen aktiviert und sezernieren unterschiedliche immunmodulatorische Zytokine. Dazu gehören auch die für die Immunpathogenese zentralen Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-12 und IL-23 [8]. Diese führen zur Differenzierung naiver T-Zellen in Th1- sowie Th17-Zellen. Maßgeblich hierfür sind vor allem die beiden Schlüsselzytokine IL-12 bzw. IL-23 [9].

Differenzierte Th1- und Th17-Zellen als zelluläre Bestandteile des adaptiven Immunsystems, sind hauptsächlich für die Symptome der Psoriasis-Erkrankung. Sie wandern ins Gewebe der Haut, wo sie körpereigene Hautzellen als körperfremd erkennen. Durch die vermehrte Aktivierung von Th1-Zellen, kommt es zur erhöhten Expression Th1-spezifischer Zytokine (IFN- $\gamma$ , IL-2 und TNF- $\alpha$ ) [10] und schließlich zu einem pathologischen Ungleichgewicht zwischen Th1-Zellen und Th2-Zellen [11]. Neuere Studien zeigen, dass neben den „klassischen“ Th1-Zellen vor allem die Th17-Zellen eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Plaque-Psoriasis einnehmen [9, 12, 13]. Th17-Zellen produzieren neben IL-22 auch das immunmodulatorische Zytokin IL-17. Die Sekretion von IL-17 und IL-22 führt zur Stimulation der Proliferation und zur gestörten Differenzierung der Keratinozyten. Daneben wird die Ausschüttung Keratinozyt-exprimierter Botenstoffe induziert. Die IL-17/IL-23-Achse verdeutlicht die enge Interaktion verschiedener Komponenten des angeborenen (dendritische Zellen) und des adaptiven Immunsystems (Th1-/Th17-Zellen).

Die aktivierten Keratinozyten sind durch Hyperproliferation sowie eine gestörte Differenzierung gekennzeichnet. Diese pathologischen Eigenschaften führen zu der Psoriasis-typischen Schuppung der Haut. Des Weiteren produzieren Keratinozyten antimikrobielle Peptide und Proteine (AMP) mit pro-inflammatorischen Eigenschaften. Für die Pathogenese der Plaque-Psoriasis bedeutende AMP sind das Cathelicidin (LL37), die S100-Proteine sowie Defensine [8]. Im weiteren Verlauf der Immunantwort führt die Sekretion von AMP zur Aktivierung von dendritischen Zellen, was wiederum zur Aufrechterhaltung der Immunantwort führt [14].

Daneben lassen sich auch neutrophile Granulozyten in psoriatischen Hautläsionen nachweisen. Sie sind wichtige Zellen der angeborenen Immunabwehr und setzen u.a. AMP frei [8], wodurch dendritische Zellen aktiviert werden [14]. Neben Th17-Zellen sind auch neutrophile Granulozyten eine wichtige Quelle von IL-17 [15, 16].

Zusammenfassend kommt es nach Induktion dendritischer Zellen zu einer Aktivierung und Differenzierung von naiven T-Zellen (zu Th1 bzw. Th17) durch die zentralen Zytokine IL-12 und IL-23. Daraufhin exprimieren aktivierte Th1- und Th17-Zellen u.a. die Zytokine IL-17, IL-22, IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$ , wodurch die pathologischen Mechanismen in Keratinozyten aktiviert werden. Rückkopplungseffekte zwischen T-Zellen als Vertreter des adaptiven Immunsystems

und Zellen des angeborenen Immunsystems (neutrophile Granulozyten, Keratinozyten) führen schließlich zu einer Verstärkung und Chronifizierung der Immunantwort.

### **Verlauf und Komorbiditäten der Plaque-Psoriasis**

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

Typische Prädispositionsstellen von psoriatischen Läsionen sind die Streckseiten der Arme, die Hände, das Schienbein, tiefer Rücken/Gesäß, die Kopfhaut, der Bauchnabel und Körperfalten (z. B. die Analfalte) [7]. Die Hautveränderungen sind durch Rötung (Erythem), Schuppung und Verdickung der Haut gekennzeichnet. Als Folge kann der Patient unter starkem Juckreiz leiden.

Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis können auch die Nägel betroffen sein (ca. 50 % der Patienten) [7]. Dies äußert sich in gelblich/braun verfärbten sowie angegriffenen Nägeln. Dabei können die Nägel verdickt, zerbröckelt oder komplett zerstört sein.

Des Weiteren können Entzündungen der Gelenke (Psoriasis-Arthritis) auftreten. Eine Psoriasis-Arthritis kann etwa bei jedem fünften Patienten diagnostiziert werden [17].

Zu den typischen Komorbiditäten zählen andere chronisch entzündliche Erkrankungen (z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen) sowie metabolische Veränderungen (Fettstoffwechselstörungen, Diabetesneigung, Adipositas, arterielle Hypertonie) [7, 18]. Ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall und eine erhöhte Mortalität mit einer um ca. drei bis vier Jahre verkürzten Lebenserwartung wird insbesondere für jüngere Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis angenommen [19]. Die mit der Psoriasis verbundenen Komorbiditäten erfordern eine vielfältige Komedikation, die insbesondere bei der Auswahl einer systemischen Therapie zur Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen ist [5]. Auch für bestimmte psychische Störungen, darunter Affektstörungen und Depressionen, ist eine Assoziation mit Psoriasis beschrieben [20].

### **Diagnose und Einteilung nach Schweregrad der Plaque-Psoriasis**

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

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

#### ***Psoriasis Area and Severity Index (PASI)***

Der „*Psoriasis Area and Severity Index*“ (PASI) berücksichtigt die Ausprägung der Symptome Erythem (Rötung), Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine. Der PASI wird als Score angegeben und kann Werte von 0 (keine Psoriasis-Symptomatik) bis maximal 72 erreichen (zur Operationalisierung siehe Modul 4). Eine Verringerung des PASI-Scores entspricht somit einer Verbesserung der Erkrankung. Weiterhin wird in klinischen Studien die prozentuale Veränderung des PASI erhoben. Ein PASI 75 beispielsweise bezeichnet eine Verbesserung des PASI-Scores um 75 % nach Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert. Dieses Ausmaß der Verbesserung ist als klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [7, 20, 21]. Eine zuverlässige Einschätzung des Schweregrades einer Plaque-Psoriasis ist mit dem PASI besonders für mittelschwere bis schwere Erkrankungen möglich [5].

#### ***Body Surface Area (BSA)***

Die „*Body Surface Area*“ (BSA) ist eine einfache Angabe zum Prozentsatz der erkrankten Körperoberfläche. Für eine einfache Berechnung wird die Handinnenfläche der Patienten als Maß verwendet, da diese in etwa ein Prozent der Körperfläche umfasst [5]. Die Erhebung des BSA ist maßgeblicher Bestandteil der Schweregradbestimmung bei Patienten mit Plaque-Psoriasis, die im Rahmen eines europäischen Konsensus Programms festgelegt wurde [21]; dieser Konsens wurde auch in der deutschen Leitlinie umgesetzt [5].

#### ***Dermatology Life Quality Index (DLQI)***

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

### ***Physician's Global Assessment (PGA)***

Die globale Einschätzung des Arztes („*Physician's global assessment*“) zur Schwere der Erkrankung wird in klinischen Studien oft zusätzlich für eine standardisierte Beurteilung zum Ansprechen der Therapie herangezogen [5]. Es handelt sich um eine 7-Punkte-Skala zur Ermittlung des Schweregrades auf Basis der Induration, Schuppung und Rötung der Läsion.

Eine allgemein gültige Definition des Schweregrades der Plaque-Psoriasis existiert bis dato nicht. In der Praxis werden zur Einschätzung der Schwere der Symptomatik verschiedene Parameter individuell berücksichtigt; die Lokalisation der Erkrankung (sichtbarer Bereich, Genitalregion), besondere Symptome (Juckreiz), Ansprechen auf Therapien, Krankheitslast, Notwendigkeit stationärer und rehabilitativer Maßnahmen in der Vergangenheit sowie die Notwendigkeit einer kontinuierlichen medizinischen Versorgung und Therapie fließen in die Bewertung mit ein [5]. Zusätzlich wird mit Hilfe des PASI, BSA und des DLQI eine Einteilung der Schwere der Plaque-Psoriasis anhand von definierten Grenzwerten vorgenommen [5]. Die Autoren der Leitlinie beziehen sich dabei auf die Schweregradeinteilung, die im Rahmen eines europäischen Konsensus Programms festgelegt wurde [21]. Hier wird von einer leichten Plaque-Psoriasis gesprochen, wenn ein BSA von  $\leq 10$ , ein PASI  $\leq 10$  und ein DLQI  $\leq 10$  vorliegt. Eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis liegt bei einem BSA  $> 10$ , PASI  $> 10$  und DLQI  $> 10$  vor. Eine weitere Abgrenzung der mittelschweren und schweren Plaque-Psoriasis wird hier nicht vorgenommen. 2016 wurde ein aktueller Behandlungspfad publiziert, der den weiteren Schweregrad der sehr schweren Plaque-Psoriasis (BSA  $\geq 20$ , PASI  $\geq 20$  und DLQI  $\geq 20$ ) berücksichtigt [22]. Diese Kategorie fand auch bereits in einer nationalen Querschnittstudie zur Ermittlung der Krankheitsschwere, Lebensqualität und Versorgung von Psoriasis-Patienten in Deutschland aus 2008 Anwendung [23]. Auch wenn diese Quellen auf die fehlende allgemein gültige Definition der Schweregrade hinweisen, ist davon auszugehen, dass in der klinischen Praxis vorwiegend die Einteilung entsprechend der S3-Leitlinie nach „leicht“ und „mittelschwer bis schwer“ herangezogen wird.

Im Rahmen der Zulassung ist die „Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis“ maßgeblich [24]. Hier wird eine Einteilung der Schweregrade auf Basis des BSA, PASI, PGA sowie nach therapeutischem Ansprechen vorgenommen. Die binäre Aufteilung der Kliniker (siehe oben) wird hier differenzierter betrachtet; vier Kategorien sollen zur Definition und Charakterisierung der Studienpopulation herangezogen werden. Die Schweregrade sind in folgender Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der Plaque-Psoriasis im Rahmen der Zulassung

Schwere der Erkrankung	Therapeutisches Ansprechen	PASI	BSA (%)	PGA
Leicht bis mittelschwer	Gute Kontrolle der Symptomatik mit topischer Therapie	< 10	< 10	leicht bis mittelschwer
Mittelschwer	Ausreichende Kontrolle der Symptomatik mit topischer Therapie	10 oder mehr	> 10	mittelschwer
Mittelschwer bis schwer	Keine Kontrolle der Symptomatik mit topischer Therapie	10 bis 20	> 10	mittelschwer bis schwer
Schwer	Systemische Therapie ist zwingend erforderlich, um Symptomatik zu kontrollieren	> 20	> 20	schwer

BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment

### Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [4]. Die Größe der Zielpopulation wurde in Anlehnung an den G-BA-Beschluss zu Secukinumab in Abschnitt 3.2.4 dargestellt [25].

#### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

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

Besonders die mittelschwere bis schwere Verlaufsform der Plaque-Psoriasis sowie die häufig zusätzlich bestehenden Komorbiditäten erfordern eine intensive Betreuung der betroffenen Patienten und ein patientenindividuell optimiertes Therapiekonzept. Die für Deutschland relevante S3-Leitlinie gibt ausführliche Empfehlungen zu den Behandlungsoptionen bei den verschiedenen Schweregraden der Erkrankung [5]. Weiterhin führt die Leitlinie aus, dass in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung, dem Schweregrad, dem Alter der Patienten, den jeweiligen Lebensumständen (z.B. bei der Familienplanung) und dem Vorhandensein von Komorbiditäten eine patientenindividuelle Anpassung des Therapiekonzeptes und damit einhergehend eine große Anzahl an verschiedenen Therapieoptionen notwendig sind.

Das primäre Ziel jeder Therapieoption ist die möglichst vollständige und dauerhafte Freiheit von Hautsymptomen [21]. Zusätzlich soll eine Absenkung der gesamten systemischen Entzündungsaktivität der Psoriasis erreicht werden. Eine mindestens 75 %-ige Reduktion des PASI im Vergleich zum Ausgangswert ist als evidenzbasiertes Therapieziel anerkannt [21, 26]. Diese deutliche Symptomverbesserung sollte in der Regel auch mit einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität (gemessen als Verbesserung des DLQI) einhergehen.

Die derzeit zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten lassen sich in drei Gruppen (konventionelle systemische Therapien, Phototherapien und zielgerichtete systemische Therapien) einteilen, die im Folgenden näher beschrieben werden. Dabei soll auch auf mögliche Limitationen der jeweiligen Ansätze eingegangen werden.

### **Konventionelle systemische Therapien**

Konventionelle systemische Therapien können mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen und Langzeittoxizitäten einhergehen. Einige dieser Therapien werden von der aktuellen deutschen S3-Leitlinie nicht als Therapie der ersten Wahl empfohlen oder sind ausschließlich für die Therapie der schweren Psoriasis zugelassen (Ciclosporin und Methotrexat). Diese immunsuppressiv und teilweise zytostatisch wirkenden Substanzen bergen Nebenwirkungen und Langzeittoxizitäten wie z. B. Zytopenien, Nephro- und Hepatotoxizität, erhöhtes Malignitätsrisiko, Hypertonie und gastrointestinale Beschwerden [27-29]. Die Wirksamkeit von Acitretin bei Plaque-Psoriasis ist nicht mit der Wirksamkeit anderer Therapieoptionen vergleichbar und es wird daher nicht in der Leitlinie empfohlen.

Durch das erhöhte Auftreten von Nebenwirkungen 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 (Fumarsäureester, Methotrexat, Acitretin und Ciclosporin) deutlich kürzer ist als bei Adalimumab, Etanercept, und Ustekinumab [30]. Lediglich Infliximab zeigte eine vergleichbare Anwendungsdauer wie die 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).

## Phototherapien

Zu den Phototherapien zählen unter anderem die Balneophototherapie, die NB-UVB-Therapie und die PUVA. Sowohl die deutsche S3-Leitlinie als auch die europäische Leitlinie stufen die Phototherapie nicht als systemische Therapie ein [5, 31]. Daher ist die Phototherapie nur sehr bedingt geeignet, den Versorgungsbedarf von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zu decken.

Patienten unter Phototherapie zeigen ein relativ schnelles Therapieansprechen: 75% der Patienten erreichen das Therapieziel PASI 75 bereits nach 4 – 6 Wochen [31]. Dem gegenüber stellt die Tatsache, dass UV-Strahlung ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung des hochgradig malignen schwarzen Hautkrebses ist, eine starke Einschränkung dieses Therapieansatzes dar. Während die Kanzerogenität der durch Psoralen verstärkten UV-A Bestrahlung (PUVA) als gesichert gilt, wird eine potentielle Kanzerogenität der UV-B-Phototherapie kritisch diskutiert [32, 33].

Eine weitere Einschränkung der Phototherapie stellt der erhöhte Zeitaufwand für den Patienten dar (3 bis 5 Anwendungen pro Woche). Zudem ist eine Anwendung nur in speziell ausgerüsteten medizinischen Einrichtungen möglich [32].

## Zielgerichtete systemische Therapien

Die zielgerichteten systemischen Therapien lassen sich weiter unterteilen in Biologika und den *small molecule* PDE4-Inhibitor Apremilast.

Zu den zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassenen Biologika gehören TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Certolizumab pegol), der IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab, IL-17-Inhibitoren (Ixekizumab, Secukinumab), der IL-17RA-Inhibitor Brodalumab und die IL-23-Inhibitoren Guselkumab und Tildrakizumab.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Biologika sind im Allgemeinen dem von allen konventionellen systemischen Therapien überlegen. Dennoch kommt es auch unter diesen Therapien zu Wirkverlusten, Nebenwirkungen und Kontraindikationen. TNF- $\alpha$ -Inhibitoren weisen z. B. einen ausgeprägten immunsuppressiven Effekt auf, was zu einem erhöhten Auftreten von Infektionen und parasitären Erkrankungen führen kann [34, 35]. Auch die Reaktivierung einer zuvor latenten Tuberkulose wurde beobachtet [34]. 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 gerichteter Antikörper gegeben, was zu einem Therapieversagen führen kann [34].

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 [36-38].



Guselkumab war der erste monoklonale Antikörper der nur das Interleukin-23 als Ziel hat [36]. Die Bindung dieses Zytokins beeinflusst die Differenzierung, Proliferation und das Überleben bestimmter T-Zellen (unter anderem der Th17-Zellen) und wirkt somit ebenfalls immunsuppressiv. IL-23-Inhibitoren wie Guselkumab und Tildrakizumab zeigen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit [39]. Zu den häufigsten berichteten Nebenwirkungen dieser Klasse zählen auch hier die Infektionen und parasitären Erkrankungen [36]. Langzeitdaten der Studien P010 und P011 über einen Zeitraum von zwei Jahren zeigen jedoch eine sehr gute Sicherheit und Verträglichkeit für den IL-23-Antagonisten Tildrakizumab [40].

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 Therapieverweildauer unter Secukinumab wesentlich kürzer war. Die kürzeste Therapieverweildauer wurde unter Infliximab beobachtet [41].

### Bedarfsdeckung mit systemischen Therapieoptionen

Trotz der zunehmenden Anzahl zur Verfügung stehender systemischer Therapieoptionen bestand für lange Zeit ein nicht akzeptables Maß der Unterversorgung der Patienten mit -Plaque-Psoriasis mit solchen Therapien [42]. Aus diesem Grund wurden unterschiedliche Programme durch Dermatologen und die nationalen Fachgesellschaften etabliert, um eine Verbesserung der Versorgung von Psoriasis-Patienten zu ermöglichen. Eine aktuelle Veröffentlichung von Augustin et al. aus 2016 gibt einen Überblick über die Versorgung der Patienten mit Psoriasis in Deutschland [1]. Hier werden u.a. die Ergebnisse der PsoHealth-Studien gegenübergestellt (vgl. Tabelle 3-2). Es wird deutlich, dass im Zeitraum von 2005 bis 2014 eine Verbesserung des PASI und des DLQI erreicht werden konnte; dies geht mit einer erhöhten Rate an Patienten mit einer systemischen Behandlung einher.

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

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

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

## Tildrakizumab

Tildrakizumab ist nach Guselkumab der zweite monoklonale Antikörper der IL-23 als Ziel hat. IL-23 stellt neben IL-17 ein Schlüsselmolekül bei der Immunpathogenese der Plaque-Psoriasis dar [12]. Beide Moleküle sind wichtig für die Polarisierung und das Überleben der Th17-Zellen, die für das Entstehen der Plaque-Psoriasis entscheidend sind [43].

In klinischen Studien zeigte Tildrakizumab ein sehr gutes Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil, sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber dem aktiven Komparator Etanercept. Gegenüber Etanercept konnte Tildrakizumab eine deutliche Überlegenheit hinsichtlich der Verbesserung der Hautsymptomatik (PASI 75/ PASI 90/ PASI 100), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen zeigen. Des Weiteren zeigt eine aktuelle gepoolte Analyse aller klinischer Studien mit Tildrakizumab die gute Verträglichkeit von Tildrakizumab mit geringen Raten an schweren unerwünschten Ereignissen, Studienabbrüchen auf Grund von unerwünschten Ereignissen und unerwünschten klinisch relevanten Ereignissen bis zu Woche 64 [44]. Diese gute Sicherheit und Verträglichkeit konnte in den klinischen Studien auch über einen Zeitraum von insgesamt zwei Jahren bestätigt werden [40, 45]

Zusammenfassend zeigen die klinischen Daten, dass Tildrakizumab eine wirksame und sehr gut verträgliche Alternative zu den bisher vorhandenen Therapieansätzen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, darstellt.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Angaben zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sind die Basis für die Herleitung der Zielpopulation. Die Zielpopulation von Tildrakizumab (Ilumetri®) gemäß Fachinformation sind erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [4].

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

1. Der Patient hat eine Plaque-Psoriasis.
2. Der Patient ist über 18 Jahre.

3. Der Patient hat eine Plaque-Psoriasis mit mittelschwerer oder schwerer Ausprägung.
4. Der Patient kommt für eine systemische Therapie in Frage.

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

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

Eine Abschätzung der Zielpopulation unter Berücksichtigung der aufgeführten Kriterien wurde für Teilanwendungsgebiet B bereits im Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Apremilast (Verfahrensnummer D151) sowie für Teilanwendungsgebiet A im ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Secukinumab (Verfahrensnummer D167) vorgenommen. In den Beschlüssen des G-BA wurden folgende Patientenpopulationen für die Teilanwendungsgebiete A und B festgelegt [46, 47]:

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

Auch in den letzten beiden Nutzenbewertungen in der Indikation Plaque-Psoriasis zu Brodalumab (Verfahrensnummer D309) und Guselkumab (Verfahrensnummer D330) wurden die oben genannten Patientenpopulationen vom G-BA in den jeweiligen Beschlüssen bestätigt [48].

Die Herleitung der oben aufgeführten Patientenzahlen beruhte auf einer GKV-Routinedatenanalyse sowie den im Folgenden zusammengefassten publizierten Daten zur Prävalenz<sup>4</sup> der Psoriasis sowie zum Anteil der verschiedenen Schweregrade der Erkrankung.

Studien zur Prävalenz der Psoriasis in Deutschland zeigen konsistent eine 1-Jahres-Prävalenz von 2,5 % [18, 49, 50]. Dabei handelt es sich in 80 – 90 % der Fälle um eine Plaque-Psoriasis [5, 7, 51, 52]. In Bezug auf die Gesamtprävalenz von 2,5 % ergibt sich somit eine Prävalenz der Plaque-Psoriasis von 2,0 – 2,3 %.

Für die Einteilung der verschiedenen Schweregrade existiert bislang keine allgemein gültige Definition, jedoch lässt sich mit Hilfe der Standardinstrumente PASI, BSA und DLQI eine Einteilung der Schwere anhand von definierten Grenzwerten vornehmen (siehe Abschnitt 3.2.1). Gemäß dem europäischen Konsensuspapier von 2011 liegt eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei einem BSA > 10, PASI > 10 und DLQI > 10 vor [21]. Basierend

---

<sup>4</sup> Angaben zur Inzidenz sind für die Herleitung der Zielpopulation nicht von Relevanz, da es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt.

auf einer Auswertung der PsoHealth-Studie leiden etwa 11,6 % der Patienten an einer schweren und 27,4 % der Patienten an einer mittelschweren Psoriasis, daraus ergibt sich ein Anteil der mittelschweren bis schweren Psoriasis von 39,0 % der Patienten in Deutschland [49]. Andere Studien ermittelten einen Anteil zwischen 20 und 30 % [7, 23, 53]. Eine Auswertung von GKV-Routinedaten ergab hingegen einen Anteil der mittelschweren bis schweren Psoriasis von 8,2 % [54]. Zusammenfassend ergibt sich somit für den Anteil der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis eine Spanne von 8,2 – 39,0 % in Bezug auf die Gesamtprävalenz der Plaque-Psoriasis.

Eine orientierende Literaturrecherche führte nicht zu aktuelleren Angaben zur Prävalenz der Psoriasis sowie zum Anteil der verschiedenen Schweregrade, so dass die in den oben benannten Verfahren hergeleitete Zielpopulation für die Teilanwendungsgebiete A und B weiterhin nachvollziehbar ist. An den in den Beschlüssen des G-BA festgelegten Patientenzahlen wird somit festgehalten.

Zu Teilanwendungsgebiet A ist jedoch anzumerken, dass nur ein geringer Anteil an Patienten tatsächlich für eine Erstlinientherapie mit einem Biologikum in Frage kommt. So empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris eine Erstlinienbehandlung mit einem Biologikum nur, „wenn konventionelle First-Line-Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen“ [5]. Eine Publikation des Fachärzte-Netzwerkes gegen Hautkrebs (Onkoderm) aus dem Jahre 2016 empfiehlt einen Erstlinien-Einsatz der beiden damals für die Erstlinienbehandlung zugelassenen Biologika Adalimumab und Secukinumab bei Patienten mit schweren Erkrankungen [22]. Somit ist die tatsächliche versorgungsrelevante Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A wesentlich kleiner als die hier angegebenen 19.800-137.300 Patienten.

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

Zur Entwicklung der Prävalenz innerhalb der nächsten fünf Jahre sind keine Angaben aus der Literatur verfügbar. Eine aktuelle Veröffentlichung von Augustin et al. aus 2016 gibt einen Überblick über die Versorgung der Patienten mit Psoriasis in Deutschland. Berücksichtigt werden die Jahre 2005 bis 2015 [1]. Hier wird u.a. eine mittlere Jahresprävalenz von 2,5 % auf Basis unterschiedlicher Datenquellen – u.a. Sekundärdaten – berichtet und auf eine annähernd gleichbleibende Prävalenz geschlossen. Dies deutet daraufhin, dass sich die Diagnostik in den letzten Jahren nicht wesentlich geändert hat und dass die Ursachen für die Entwicklung der Psoriasis – auch wenn noch nicht vollständig aufgeklärt – unverändert sind. Es wird daher davon ausgegangen, dass sich auch in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen bezüglich der Prävalenz ergeben.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tildrakizumab (Ilumetri®)		
Teilanwendungsgebiet A	nicht relevant	19.800 – 137.300 <sup>5</sup>
Teilanwendungsgebiet B	nicht relevant	32.400 – 97.100

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

Die Herleitung der Zielpopulation basiert auf den Angaben des G-BA im Beschluss zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Secukinumab (Verfahrensnummer D167) [25].

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben

<sup>5</sup> Die angegebene Anzahl der GKV-Patienten für das Teilanwendungsgebiet A stellt aus den in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Gründen eine deutliche Überschätzung der tatsächlichen Zielpopulation dar.

aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tildrakizumab (Ilumetri®)	Teilanwendungsgebiet A	Erheblich	19.800 – 137.300
Tildrakizumab (Ilumetri®)	Teilanwendungsgebiet B	Beträchtlich	32.400 – 97.100

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

Die Herleitung der Zielpopulation basiert auf den Angaben des G-BA im Beschluss zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Secukinumab [25]. Für beide Teilanwendungsgebiete ist von einem Zusatznutzen gemäß des in Tabelle 3-4 dargestellten Ausmaßes auszugehen. Daher entspricht die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird der gesamten Zielpopulation. Der Nachweis des entsprechenden Zusatznutzens ist in Modul 4 detailliert dargestellt.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Die Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes der Plaque-Psoriasis sowie zum therapeutischen Bedarf wurde Quellen entnommen, die aus einer strukturierten Literaturrecherche stammen. Dabei wurde in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed, in der Leitliniendatenbank AWMF sowie auf krankheitsspezifischen Seiten (wie PsoNet, PsoBest) gesucht.

Die Angaben zur Größe der Zielpopulation wurde den Beschlüssen des G-BA zu Verfahren der frühen Nutzenbewertung in der Indikation Plaque-Psoriasis entnommen.

Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maaßen D, et al. (2016): The German National Program on Psoriasis Health Care 2005–2015: results and experiences. *Archives of dermatological research*; 308(6):389-400.
2. Burgos-Pol R, Martínez-Sesmero JM, Ventura-Cerdá JM, Elías I, Caloto MT, Casado M (2016): The cost of psoriasis and psoriatic arthritis in 5 European countries: a systematic review. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*; 107(7):577-90.
3. World Health Organization (WHO) (2016): Global report on psoriasis. World Health Organization.
4. Almirall S. A. (2018): Ilumetri® 100 mg - Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 09/2018 [Zugriff: 10.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. (2017): S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. (28.08.2018)
6. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM (2015): The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*; 64:66-73.
7. Boehncke WH, Schon MP (2015): Psoriasis. *Lancet (London, England)*; 386(9997):983-94.
8. Schäkel K, Schön MP, Ghoreschi PDDK (2016): Pathogenese der Psoriasis vulgaris. *Der Hautarzt*; 67(6):422-31.
9. Steinman L (2007): A brief history of TH17, the first major revision in the TH1/TH2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nature medicine*; 13(2):139.
10. Guenther LC, Ortonne J-P (2002): Pathophysiology of psoriasis: science behind therapy. *Journal of cutaneous medicine and surgery*; 6(3\_suppl):2-7.
11. Szegedi A, Aleksza M, Gonda A, Irinyi B, Sipka S, Hunyadi J, et al. (2003): Elevated rate of Thelper1 (T H 1) lymphocytes and serum IFN- $\gamma$  levels in psoriatic patients. *Immunology letters*; 86(3):277-80.
12. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO (2009): The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*; 129(6):1339-50.

13. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S (2014): Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 71(1):141-50.
14. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG (2014): Immunology of psoriasis. *Annual review of immunology*; 32:227-55.
15. Keijsers RRM, Joosten I, Erp PEJ, Koenen HJPM, Kerkhof P (2014): Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? *Experimental dermatology*; 23(11):799-803.
16. Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. (2015): Evidence that a neutrophil–keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Experimental dermatology*; 24(7):529-35.
17. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M (2009): Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *British Journal of Dermatology*; 160(5):1040-7.
18. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M (2010): Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta dermato-venereologica*; 90(2):147-51.
19. Boehncke W-H, Gladman DD, Chandran V (2011): Cardiovascular comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis: pathogenesis, consequences for patient management, and future research agenda: a report from the GRAPPA 2009 annual meeting. *The Journal of rheumatology*; 38(3):567-71.
20. Boehncke W-H, Boehncke S, Schön MP (2010): Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *BMJ*; (340)
21. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. (2011): Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research*; 303(1):1-10.
22. von Kiedrowski R, Dirschka T, Kurzen H, Ostendorf R, Petering H, Reinhold U, et al. (2016): Praxisnaher Behandlungspfad Psoriasis vulgaris. [Zugriff: 07.11.2018]. URL: [https://www.praxis-kiedrowski.de/files/2016\\_behandlungspfad\\_psoriasis.pdf](https://www.praxis-kiedrowski.de/files/2016_behandlungspfad_psoriasis.pdf).
23. Augustin M, Krüger K, Radtke MA, Schwiippel I, Reich K (2008): Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology*; 216(4):366-72.
24. European Medicines Agency (EMA) (2004): Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. [Zugriff: 07.11.2018]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf).
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab vom 27. November 2015. [Zugriff: 17.08.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_2015-06-01-D167\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf).
26. Finlay AY, Khan GK (1994): Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*; 19(3):210-6.
27. Biogen GmbH (1994): Fumaderm® initial / Fumaderm®; Fachinformation. Stand: 02/2018 [Zugriff: 08.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.



28. Novartis Pharma GmbH (1993): Sandimmun® Weichkapseln; Fachinformation. Stand: 09/2015 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Pfizer Deutschland GmbH (1985): Methotrexat (Lederle) Tabletten 2,5 mg; Fachinformation. Stand: 01/2014 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Arnold T, Schaarschmidt ML, Herr R, Fischer JE, Goerd S, Peitsch WK (2016): Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft; 14(11):1089-99.
31. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. (2015): European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - EDF in cooperation with EADV and IPC. [Zugriff: 07.06.2017]. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.13354>.
32. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (2015): S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. [Zugriff: 15.09.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-0291\\_S1\\_UV-Phototherapie\\_Photochemotherapie\\_2015-08.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0291_S1_UV-Phototherapie_Photochemotherapie_2015-08.pdf).
33. Hölzle E, Hönigsmann H, Röcken M, Ghoreschi K, Lehmann P (2003): Recommendations for phototherapy and photochemotherapy. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft= Journal of the German Society of Dermatology: JDDG; 1(12):985-97.
34. MSD (1999): Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 04/2018 [Zugriff: 08.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Pfizer Deutschland GmbH (2000): Enbrel 50mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 04/2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Janssen-Cilag GmbH (2017): Tremfya® 100 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 11/2017 [Zugriff: 07.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. LEO Pharma A/S (2017): Kyntheum® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 07/2017 [Zugriff: 11.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Novartis Pharma GmbH (2015): Cosentyx 150mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 04/2018 [Zugriff: 08.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Beck KM, Yang EJ, Sekhon S, Bhutani T (2018): IL-23 Inhibitors for Psoriasis. Current Dermatology Reports; 7(2):119-24.
40. Reich K, Papp K, Thaci D, Kimball A, Sinclair R, Tying S, editors. Effect of tildrakizumab on personal relationships in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. ACTA DERMATO-VENEREOLOGICA; 2018.
41. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, et al. (2018): Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. British Journal of Dermatology; 178(2):509-19.
42. Nast A, Reytan N, Rosumeck S, Erdmann R, Rzany B (2008): Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology; 22(11):1337-42.
43. Stritesky GL, Yeh N, Kaplan MH (2008): IL-23 promotes maintenance but not commitment to the Th17 lineage. The Journal of Immunology; 181(9):5948-55.
44. Blauvelt A, Reich K, Papp KA, Kimball AB, Gooderham M, Tying SK, et al. (2018): Safety of Tildrakizumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Pooled Analysis of Three Randomised Controlled Trials. British Journal of Dermatology;

45. Thaçi D ILP-CI, et al. (2018): Long-term efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who were responders at week 28: pooled analysis through 3 years (148 weeks) from reSURFACE 1 and reSURFACE 2 phase 3 trials. [Zugriff: 19.09.2018]. URL.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Apremilast. [Zugriff: 08.08.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06\\_AM-RL-XII\\_Apremilast\\_2015-02-15-D-151\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf).
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab. [Zugriff: 05.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_2015-06-01-D167\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf).
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Guselkumab. [Zugriff: 21.08.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3315/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Guselkumab\\_D-330\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3315/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_BAnz.pdf).
49. Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Jeff Rustenbach S, Schafer I, et al. (2008): Quality of psoriasis care in Germany--results of the national study PsoHealth 2007. J Dtsch Dermatol Ges; 6(8):640-5.
50. Schäfer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M (2011): Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland – Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. Gesundheitswesen; 73(05):308-13.
51. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J (2009): Mechanisms of Disease - Psoriasis. N Engl J Med; 361(5):496-509.
52. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al. (2007): National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. Arch Dermatol; 143(2):239-42.
53. Augustin M, Chapnik J, Gupta S, Buesch K, Radtke M (2011): Psoriasis verursacht hohe Kosten, mindert die Produktivität am Arbeitsplatz und verringert die Lebensqualität. Akt Dermatol; 37(10):353-9.
54. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M (2008): Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. Dermatology; 217(2):169-72.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

#### Vorbetrachtungen

##### *Chronischer Charakter der Erkrankung*

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

##### *Körpergewicht laut Mikrozensus 2017*

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit des Körpergewichts wird stets das durchschnittliche Körpergewicht eines Unisex-Standardpatienten laut Mikrozensus 2017 in Höhe von 77 kg berücksichtigt [1]. Dies ist eine Annahme im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung und berücksichtigt nicht, dass die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe patientenindividuell unterschiedlich hoch ausfallen kann. Relevant ist dieses Vorgehen bei den Wirkstoffen Ciclosporin und Infliximab.

##### *Kosten der Hilfstaxe als „sonstige GKV-Leistungen“*

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

Die gemäß der Hilfstaxe abrechenbaren Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung stellen im ambulanten Bereich sonstige Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung dar. Sie werden im Folgenden als „sonstige GKV-Leistungen“ dargestellt und fallen zusätzlich zu den im Dossier unter Abschnitt 3.3.5 ausgewiesenen Kosten pro Patient und Jahr an.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

*begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tildrakizumab (Ilumetri®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Gesamtpopulation (Teilanwendungsgebiet A und B)	1x 100 mg alle 12 Wochen	4,3	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet A</b>				
Fumarsäureester <sup>6</sup> (Fumaderm®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet A	1x täglich 1 Tablette à 120 mg bis 3x täglich 2 Tabletten à 120 mg	365	1

<sup>6</sup> Die mg-Angaben in der Tabelle (Behandlungsmodus) beziehen sich auf den Wirkstoff Dimethylfumarat, der als eine Komponente im Fumarsäureestergemisch enthalten ist. Eine Tablette Fumaderm® enthält 120 mg Dimethylfumarat, 87 mg Ethylhydrogenfumarat-Calciumsalz, 5 mg Ethylhydrogenfumarat-Magnesiumsalz sowie 3 mg Ethylhydrogenfumarat-Zinksalz.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ciclosporin <sup>7</sup> (z. B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Teilanwendungsgebiet A	2,5 mg/kg/Tag bis 5 mg/kg/Tag in 2 getrennten Einzeldosen	365	1
Methotrexat oral <sup>8</sup> (z. B. MTX Hexal®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet A	7,5 mg bis 30 mg 1x pro Woche	52	1
Methotrexat subkutan (z. B. MTX Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Teilanwendungsgebiet A	7,5 mg bis 30 mg 1x pro Woche	52	1
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilanwendungsgebiet A	2x 150 mg 1x monatlich	12	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet B</b>				
Adalimumab (Humira®, Imraldi® <sup>9</sup> ) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Teilanwendungsgebiet B	1x 40 mg jede zweite Woche	26	1
Etanercept <sup>10</sup> (Enbrel®, Benepali®, Erelzi®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen / einer Fertigspritze</i>	Teilanwendungsgebiet B	1x 50 mg 1x pro Woche	52	1
Infliximab (Remicade®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	Teilanwendungsgebiet B	1x 5 mg/kg alle 8 Wochen	6,5	1

<sup>7</sup> Ciclosporin ist nur zur Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten zugelassen, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.

<sup>8</sup> Methotrexat oral kommt nur für einen Teil der Population A in Frage, da es lediglich für schwerste Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, zugelassen ist.

<sup>9</sup> Für das Adalimumab-Biosimilar Imraldi® liegen keine klinischen Daten für die Indikation mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis vor. Lediglich für die Indikation rheumatoide Arthritis liegen klinische Studien vor.

<sup>10</sup> Die Position von Almirall bezüglich der Berücksichtigung von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie wird in Abschnitt 3.1.2 erläutert.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilanwendungsgebiet B	1x 45 mg alle 12 Wochen	4,3	1
Secukinumab (Cosentyx®) <sup>11</sup> <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilanwendungsgebiet B	2x 150 mg 1x monatlich	12	1
<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>				

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

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der aufgeführten Therapiealternativen wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen [2-14].

Die Behandlungsdauer je Behandlung beläuft sich sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf 1 Tag.

#### **Zu bewertendes Arzneimittel: Tildrakizumab (Ilumetri®)**

Tildrakizumab ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angezeigt, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [12].

Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [12]. Die 100mg-Dosierung wird in den Wochen 0 und 4 sowie danach alle 12 Wochen mittels subkutaner Injektion verabreicht. Bei manchen Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Diese bestimmten Merkmale, wie zum Beispiel die hohe Krankheitslast, sind nicht eindeutig und zudem nicht abschließend definiert. Des Weiteren stellt die Behandlung mit 200 mg Tildrakizumab lediglich eine Option dar, d. h. das Vorliegen bestimmter Merkmale wie beispielsweise eines Körpergewichts von über 90 kg erfordert nicht zwingend eine Behandlung mit 200 mg Tildrakizumab. Die 200 mg-Dosierung wird daher im

<sup>11</sup> Secukinumab kommt sowohl für Teilpopulation A als auch für Teilpopulation B infrage. Behandlungsmodus, Verbrauch und Kosten sind in beiden Populationen identisch, lediglich die Anzahl der Patienten in der Population unterscheidet sich.

Rahmen der Kostenberechnung nicht dargestellt. Alle nachfolgenden Berechnungen basieren somit auf der empfohlenen Dosis von 100 mg.

Pro Patient pro Jahr fallen 4,3 Behandlungen an [12].

Bei Patienten, die nach 28 Behandlungswochen kein Ansprechen zeigen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit nur partiellem Ansprechen zu Beginn kann es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 28 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen [12]. Dieser Sachverhalt wird im Rahmen der Kostenberechnung nicht dargestellt, da sich die Anzahl der betroffenen Patienten nicht quantifizieren lässt.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet A**

#### ***Fumarsäureester (Fumaderm®)***

Fumarsäureester (Fumaderm®) sind zugelassen zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist [3].

Die mg-Angaben der Fumaderm® Wirkstärken beziehen sich auf den Wirkstoff Dimethylfumarat, der als eine Komponente im Fumarsäureestergemisch enthalten ist. Eine Tablette Fumaderm® enthält 120 mg Dimethylfumarat, 87 mg Ethylhydrogenfumarat-Calciumsalz, 5 mg Ethylhydrogenfumarat-Magnesiumsalz sowie 3 mg Ethylhydrogenfumarat-Zinksalz.

Laut Fachinformation von Fumaderm® erhalten Patienten 1x 1 Tablette bis 3x 2 Tabletten à 120 mg täglich [3]. Folglich erhalten Patienten in der Erhaltungstherapie 365 Tage jeweils 1x 1 Tablette à 120 mg (= 120 mg) bis 3x 2 Tabletten à 120 mg (= 720 mg) Dimethylfumarat (Fumaderm®).

#### ***Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral)***

Sandimmun® Optoral Weichkapseln sind für die Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, zugelassen. Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis haben. Die Einstellung der Behandlung erfolgt individuell. Zur Einleitung der Therapie wird eine Initialdosis empfohlen. Im Rahmen der Erhaltungstherapie erfolgt eine Einstellung des Patienten auf die niedrigste wirksame Dosis [7].

Ciclosporin wird zunächst kontinuierlich verabreicht. Sobald jedoch ein zufriedenstellendes Ansprechen erreicht werden konnte, kann die Behandlung mit Sandimmun® Optoral Weichkapseln abgesetzt werden. Spätere Rezidive sollten erneut mit der zuvor wirksamen Dosis behandelt werden [7].

Ciclosporin wird zudem in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht. Zur Einleitung einer Remission wird eine Initialdosis von 2,5 mg/kg/Tag in zwei getrennten Einzeldosen empfohlen.

Falls nach einem Monat keine Besserung festgestellt wird, kann die Dosis allmählich erhöht werden. Die maximale Dosierung darf 5 mg/kg/Tag nicht übersteigen.

Es wird von 365 Behandlungen pro Patient ausgegangen. Gemäß S3-Leitlinie sollte Ciclosporin nur in Ausnahmefällen für die Langzeittherapie eingesetzt werden [15].

### ***Methotrexat***

Methotrexat ist im Rahmen der systemischen Therapie in der oralen und subkutanen Darreichungsform für schwere Psoriasis vulgaris bei erwachsenen Patienten zugelassen.

Methotrexat kann in dieser Indikation sowohl als Tabletten als auch als Fertigspritze verabreicht werden. Gemäß Leitlinie wird Methotrexat zur Behandlung der Psoriasis vulgaris 1 x pro Woche vorzugsweise parenteral verabreicht [15].

Nachfolgend werden sowohl die Kosten, die der gesetzlichen Krankenversicherung bei der oralen Gabe entstehen, als auch die Kosten der Injektionstherapie zu Lasten der GKV dargestellt.

#### *Orale Methotrexat-Therapie (z.B. MTX Hexal® Tabletten)*

Die Fachinformation empfiehlt die Applikation einer kontinuierlichen 1 x wöchentlichen Behandlung. Die Dosierung wird nach einer initialen Dosis schrittweise bis zu einer maximalen Dosierung gesteigert. Pro Patient und Jahr ergeben sich 52 Behandlungen [4].

#### *Subkutane Methotrexat-Therapie (z.B. MTX Hexal® Fertigspritzen)*

Methotrexat in Form von Fertigspritzen kann subkutan, intramuskulär oder intravenös injiziert werden [13]. Im dermatologischen Bereich kommt am häufigsten die subkutane Applikation zur Anwendung. Der Behandlungsmodus ist identisch zur oralen Anwendung: Der Patient erhält die Injektion kontinuierlich 1x pro Woche. Es resultieren 52 Behandlungen.

### ***Secukinumab (Cosentyx®)***

Secukinumab (Cosentyx®) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [8].

Secukinumab wird als subkutane Injektion mit Startdosen à 300 mg in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4 verabreicht. Anschließend erhalten Patienten monatliche Erhaltungsdosen à 300 mg. Jede 300-mg-Dosis wird in Form von 2 subkutanen Injektionen zu je 150 mg gegeben. Es resultieren 12 Behandlungen pro Patient und Jahr [8].

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet B**

### ***Adalimumab (Humira®, Imraldi®)***

Der Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitor Adalimumab ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind [2, 14].



Der Behandlungsmodus ist gemäß Fachinformation nach einer Induktionsdosis für jede zweite Woche mit einer Dosierung in Höhe von 40 mg angegeben (beginnend 1 Woche nach der Induktionsdosis). Es resultieren 26 Behandlungen pro Jahr [2, 14].

Bei Patienten, die 16 Wochen lang nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte die Weiterbehandlung sorgfältig geprüft werden. Bei unzureichendem Ansprechen kann nach 16 Wochen eine Erhöhung der Dosierungshäufigkeit 1x pro Woche in Erwägung gezogen werden. Da diese Patienten nicht quantifizierbar sind, wird dies im Rahmen der Kostenberechnung nicht berücksichtigt [2, 14].

### ***Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>, Benepali<sup>®</sup> und Erelzi<sup>®</sup>)***

Etanercept, wie Adalimumab ebenfalls ein TNF-alpha-Inhibitor, ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UV-A (PUVA) nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, zugelassen [9-11].

Seit Februar 2016 steht das Biosimilar Benepali<sup>®</sup> zur Verfügung. Im Juli 2017 erfolgte die Markteinführung des 2. Biosimilars Erelzi<sup>®</sup>. Beide Produkte sind derzeit zueinander preisgleich. Aufgrund der fehlenden Austauschbarkeit nach § 129 Abs. 2 SGB V werden zusätzlich auch die Kosten des Originals Enbrel<sup>®</sup> ausgewiesen [16].

Die empfohlene Dosis beträgt 2x wöchentlich 25 mg oder 1x wöchentlich 50 mg [9-11]. Es resultieren 52 Behandlungen pro Jahr.

### ***Infliximab (Remicade<sup>®</sup>)***

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen plus UV-A (PUVA) nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird [6].

Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit zum Körpergewicht und wird als intravenöse Infusion verabreicht. Nach einer initialen Infusion in Höhe von 5 mg pro Kilogramm Körpergewicht folgen weitere Behandlungen 2 und 6 Wochen später. Anschließend ist der Behandlungsmodus mit 1x alle 8 Wochen angegeben. Das resultiert in 6,5 Behandlungen pro Patient und Jahr [6].

### ***Ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>)***

Ustekinumab ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden [5].

Gemäß Fachinformation erhalten Patienten eine initiale Dosierung à 45 mg (bei einem Gewicht > 100kg à 90mg), die subkutan verabreicht wird, eine weitere Dosis 4 Wochen später und dann alle 12 Wochen. Pro Patient fallen 4,3 Behandlungen pro Jahr an [5].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-5). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Tildrakizumab (Ilumetri®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Gesamtpopulation (Teilanwendungsgebiet A und B)	1x 100 mg alle 12 Wochen	4,3
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet A</b>			
Fumarsäureester (Fumadern®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet A	1x täglich 1 Tablette à 120 mg bis 3x täglich 2 Tabletten à 120 mg	365
Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Teilanwendungsgebiet A	2,5 mg/kg/Tag bis 5 mg/kg/Tag in 2 getrennten Einzeldosen	365
Methotrexat oral (z. B. MTX Hexal®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet A	7,5 mg bis 30 mg 1x pro Woche	52
Methotrexat subkutan (z. B. MTX Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Teilanwendungsgebiet A	7,5 mg bis 30 mg 1x pro Woche	52
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigen</i>	Teilanwendungsgebiet A	2x 150 mg 1x monatlich	12
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet B</b>			

Adalimumab (Humira <sup>®</sup> , Imraldi <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Teilanwendungsgebiet B	1x 40 mg jede zweite Woche	26
Etanercept (Enbrel <sup>®</sup> , Benepali <sup>®</sup> , Erelzi <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen / einer Fertigspritze</i>	Teilanwendungsgebiet B	1x 50 mg 1x pro Woche	52
Infliximab (Remicade <sup>®</sup> ) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungs- konzentrates</i>	Teilanwendungsgebiet B	1x 5 mg/kg alle 8 Wochen	6,5
Ustekinumab (Stelara <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilanwendungsgebiet B	1x 45 mg alle 12 Wochen	4,3
Secukinumab (Cosentyx <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilanwendungsgebiet B	2x 150 mg 1x monatlich	12
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tildrakizumab (Ilumetri®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Gesamtpopulation (Teilanwendungsgebiet A und B)	4,3	1x 100 mg alle 12 Wochen	430 mg (4,3 Fertigspritzen)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet A</b>				
Fumarsäureester (Fumaderm®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet A	365	1x täglich 1 Tablette à 120 mg bis 3x täglich 2 Tabletten à 120 mg	43.800 mg bis 262.800 mg (365 bis 2.190 Tabletten)
Ciclosporin (z. B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Teilanwendungsgebiet A	365	200 mg bis 375 mg täglich	73.000 mg bis 136.875 mg (730 bis 1.825 Weichkapseln)
Methotrexat oral (z. B. MTX Hexal®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet A	52	1x 7,5 mg bis 1x 30 mg pro Woche	390 mg bis 1.560 mg (52 Tabletten à 7,5 mg bis 104 Tabletten à 15 mg)
Methotrexat subkutan (z. B. MTX Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Teilanwendungsgebiet A	52	1x 7,5 mg bis 1x 30 mg pro Woche	390 mg bis 1.560 mg (52 Fertigspritzen à 7,5 mg bis 104 Fertigspritzen à 15 mg)
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigen</i>	Teilanwendungsgebiet A	12	300 mg 1x monatlich	3.600 mg (24 Fertigen)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet B</b>				
Adalimumab (Humira®, Imraldi®) <i>Injektionslösung im Fertigen</i>	Teilanwendungsgebiet B	26	1x 40 mg jede zweite Woche	1.040 mg (26 Fertigen)

Etanercept (Enbrel <sup>®</sup> , Benepali <sup>®</sup> , Erelzi <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen / einer Fertigspritze</i>	Teilanwendungsgebiet B	52	1 x 50 mg 1x mg pro Woche	2.600 mg (52 Fertigpens)
Infliximab (Remicade <sup>®</sup> ) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	Teilanwendungsgebiet B	6,5	400 mg 1x alle 8 Wochen	2.600 mg (26 Durchstechflaschen)
Ustekinumab (Stelara <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilanwendungsgebiet B	4,3	45 mg 1x alle 12 Wochen	193,5 mg (4,3 Fertigspritzen)
Secukinumab (Cosentyx <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilanwendungsgebiet B	12	300 mg 1x monatlich	3.600 mg (24 Fertigpens)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Dosierung und Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [2-12].

#### **Zu bewertendes Arzneimittel: Tildrakizumab (Ilumetri<sup>®</sup>)**

Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [12]. Die 100mg-Dosierung wird in den Wochen 0 und 4 sowie danach alle 12 Wochen mittels subkutaner Injektion verabreicht. Bei manchen Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Diese bestimmten Merkmale wie zum Beispiel die hohe Krankheitslast sind nicht eindeutig und zudem nicht abschließend definiert. Des Weiteren stellt die Behandlung mit 200 mg Tildrakizumab lediglich eine Option dar, d. h. das Vorliegen bestimmter Merkmale wie beispielsweise eines Körpergewichts von über 90 kg erfordert nicht zwingend eine Behandlung mit 200 mg Tildrakizumab. Die 200 mg-Dosierung wird daher im Rahmen der Kostenberechnung nicht dargestellt. Alle nachfolgenden Berechnungen basieren somit auf der empfohlenen Dosis von 100 mg.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt somit 430 mg (= 100 mg x 4,3) bzw. 4,3 Fertigspritzen.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet A*****Fumarsäureester (Fumaderm®)***

Die mg-Angaben der Fumaderm® Wirkstärken beziehen sich auf den Wirkstoff Dimethylfumarat, der als eine Komponente im Fumarsäureestergemisch enthalten ist. Eine Tablette Fumaderm® enthält 120 mg Dimethylfumarat, 87 mg Ethylhydrogenfumarat-Calciumsalz, 5 mg Ethylhydrogenfumarat-Magnesiumsalz sowie 3 mg Ethylhydrogenfumarat-Zinksalz.

Laut Fachinformation von Fumaderm® erhalten Patienten 1x 1 Tablette bis 3x 2 Tabletten à 120 mg täglich [3]. Somit erhalten Patienten an 365 Tagen jeweils 1 bis 6 Tabletten à 120 mg Dimethylfumarat. Der minimale Verbrauch beträgt 43.800 mg, maximal können 262.800 mg verbraucht werden. Dies entspricht 365 bis 2.190 magensaftresistenten Tabletten à 120 mg pro Patient und Jahr.

***Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral Weichkapseln)***

Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral Weichkapseln) wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht. Zur Einleitung einer Remission wird eine Initialdosis von 2,5 mg/kg/Tag in zwei getrennten Einzeldosen empfohlen. Falls nach einem Monat keine Besserung festgestellt wird, kann die Dosis allmählich erhöht werden. Die maximale Dosierung darf 5 mg/kg/Tag nicht übersteigen [7].

Zur Berechnung des körpergewichtsabhängigen Verbrauchs wird das durchschnittliche Gewicht eines Unisex-Standardpatienten gemäß des Mikrozensus 2017 in Höhe von 77 kg verwendet [1]. Es ergibt sich eine Spanne von 192,5 mg (= 2,5 mg x 77 kg) bis 385 mg (= 5,0 mg x 77 kg) pro Tag. Für die untere Spanne benötigt der Patient demnach 200 mg (2x 100 mg Weichkapseln). Analog zum G-BA Beschluss zu Guselkumab wird bei der oberen Spanne ein Verbrauch von 375 mg angesetzt, der mittels der Wirkstärken 25, 50 und 100 mg erreicht wird (= 3x 100 mg + 1x 50 mg + 1x 25 mg) [17].

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

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

***Methotrexat******Orale Methotrexat-Therapie (z.B. MTX Hexal® Tabletten)***

Patienten, die mit Methotrexat in der oralen Darreichungsform behandelt werden, erhalten eine Testdosis in Höhe von 5 bis 10 mg Methotrexat parenteral, anschließend 1x wöchentlich 7,5 mg als orale Gabe. Die Dosierung kann schrittweise gesteigert werden, sollte jedoch eine Wochendosis von 30 mg Methotrexat nicht überschreiten [4, 18].

Es ergibt sich folgender Verbrauch im mg: 390 mg (=7,5 mg x 52 Wochen) bis 1.560 mg (= 30 mg x 52 Wochen). Und folgender Verbrauch in Tabletten: 52 (= 1 Tablette à 7,5 mg x 52 Wochen) bis 104 Tabletten (= 2 Tabletten à 15 mg x 52 Wochen) [4].

#### *Subkutane Methotrexat-Therapie (z.B. MTX Hexal® Fertigspritzen)*

Methotrexat in Form von Fertigspritzen kann subkutan, intramuskulär oder intravenös injiziert werden. Die häufigste in dieser Indikation eingesetzte Anwendungsart ist die subkutane Applikation. Der Verbrauch ist identisch zum Verbrauch bei der oralen Darreichungsform: 390 mg bis 1.560 mg (52 Fertigspritzen à 7,5 mg bis 104 Fertigspritzen à 15 mg) [13].

#### *Secukinumab (Cosentyx®)*

Patienten, die mit Secukinumab (Cosentyx®) behandelt werden, erhalten 2x 150 mg in Woche 0, 1, 2, 3 und 4 und anschließend 2x 150 mg 1x monatlich [8]. Es werden 2x 150 mg 1x monatlich zugrunde gelegt. Es resultieren 3.600 mg bzw. 24 Fertigspritzen pro Patient und Jahr.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet B**

#### *Adalimumab (Humira®, Imraldi®)*

Die Induktionsdosis für Adalimumab (Humira®, Imraldi®) beträgt 80 mg Adalimumab subkutan, gefolgt von 40 mg Adalimumab subkutan jede zweite Woche, beginnend 1 Woche nach der Induktionsdosis [2, 14]. Der Verbrauch beträgt 1.040 mg (=40 mg x 26 Behandlungen) und 26 Fertigspritzen (26 x 1 Fertigspritzen).

#### *Etanercept (Enbrel®, Benepali® und Erelzi®)*

Die empfohlene Dosis für Etanercept (Enbrel®, Benepali® und Erelzi®) beträgt laut Fachinformation 2x wöchentlich 25 mg oder 1x wöchentlich 50 mg. Beide Dosisempfehlungen ergeben rechnerisch die gleichen Jahrestherapiekosten. Zur Kostenberechnung wurde die Dosierung von 1x wöchentlich 50 mg zugrunde gelegt [9-11].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch ist mit 2.600 mg bzw. 52 Fertigspritzen à 50 mg anzugeben.

#### *Infliximab (Remicade®)*

Infliximab (Remicade®) wird als intravenöse Infusion mit jeweils 5 mg/kg verabreicht [6]. Zur Berechnung wird das Gewicht eines Unisex-Standardpatienten gemäß Mikrozensus 2017 in Höhe 77 kg herangezogen [1]. Pro Applikation benötigt ein Patient demnach 385 mg (=77 kg x 5 mg/kg). Daher werden 4 Durchstechflaschen à 100 mg pro Patient pro Gabe verbraucht. Da die rekonstituierte und gebrauchsfertige Lösung innerhalb von 3 Stunden verbraucht werden muss und eine Durchstechflasche 100 mg Infliximab enthält, entsteht Verwurf pro Gabe.

Es werden 2.600 mg (=400 mg x 6,5 Behandlungen) bzw. 26 Durchstechflaschen pro Jahr verbraucht.

#### *Ustekinumab (Stelara®)*

Patienten, die mit Ustekinumab (Stelara®) behandelt werden, erhalten eine initiale Dosierung von 45 mg subkutan, gefolgt von einer 45 mg-Dosis 4 Wochen später und danach alle

12 Wochen. Eine Fertigspritze enthält 45 mg Ustekinumab. Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg (90 mg statt 45 mg) bleibt hier unberücksichtigt, da das Körpergewicht deutlich oberhalb des durchschnittlichen Körpergewichtes laut Mikrozensus 2017 in Höhe von 77 kg liegt [1, 5].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 193,5 mg (= 45 mg x 4,3) bzw. 4,3 Fertigspritzen.

### **Secukinumab (Cosentyx®)**

Patienten, die mit Secukinumab (Cosentyx®) behandelt werden, erhalten 2x 150 mg in Woche 0, 1, 2, 3 und 4 und anschließend 2x 150 mg 1x monatlich [8]. Es werden 2x 150 mg 1x monatlich zugrunde gelegt. Es resultieren 3.600 mg bzw. 24 Fertigspritzen pro Patient und Jahr.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-8 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 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Tildrakizumab (Ilumetri®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	PZN: 14036208, Packung mit 1 Fertigspritze à 100 mg AVP: 5.110,75 €	4.820,38 € [1,77 €; 288,60 €]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet A</b>		
Fumarsäureester (Fumaderm®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	PZN: 01085240, Packung mit 200 magensaftresistenten Tabletten à 120 mg AVP: 624,18 €	553,88 € [1,77 €; 33,95 €; 34,58 €]



<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	PZN: 04994670, Packung mit 100 Weichkapseln à 25 mg AVP = Festbetrag: 105,85 €	104,08 € [1,77 €]
	PZN: 04994687, Packung mit 100 Weichkapseln à 50 mg AVP = Festbetrag: 202,04 €	200,27 € [1,77 €]
	PZN: 04994693, Packung mit 100 Weichkapseln à 100 mg AVP = Festbetrag: 395,71 €	393,94 € [1,77 €]
Methotrexat oral (z.B. MTX Hexal®) <i>Tabletten</i>	PZN: 01315591, Packung mit 30 Tabletten à 7,5 mg AVP: 31,39 € < Festbetrag: 33,42 €	31,65 € [1,77 €]
	PZN: 04946659, Packung mit 30 Tabletten à 15 mg AVP = Festbetrag: 57,45 €	55,68 € [1,77 €]
Methotrexat subkutan (z. B. MTX Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	PZN: 08410795, Packung mit 12 Fertigspritzen à 7,5 mg AVP: 146,11 € < Festbetrag: 162,26 €	160,49 € [1,77 €]
	PZN: 08410884, Packung mit 12 Fertigspritzen à 15 mg AVP = Festbetrag: 232,43 €	230,66 € [1,77 €]
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	PZN: 10626717, Packung mit 6 Fertigpens à 150 mg AVP: 5.486,65 €	5.484,88 € [1,77 €]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet B</b>		
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	PZN: 11515279, Packung mit 6 Fertigpens à 40 mg AVP: 5.324,49 €	5.021,91 € [1,77 €; 300,81 €]
Adalimumab (Imraldi®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	PZN: 14155953, Packung mit 6 Fertigpens à 40 mg AVP: 3.354,43 €	3.164,36 € [1,77 €; 188,30 €]
Etanercept (Enbrel®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	PZN: 04492425, Packung mit 12 Fertigspritzen à 50 mg AVP: 5.324,49 €	5.021,91 € [1,77 €; 300,81 €]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Etanercept (Benepali®) <sup>12</sup> <i>Fertigpen mit Injektionslösung</i>	PZN: 11558001, Packung mit 12 Fertigpens à 50 mg AVP: 4.231,35 €	3.991,20 € [1,77 €; 238,38 €]
Infliximab (Remicade®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungs- konzentrates</i>	PZN: 00072181, Packung mit 5 Durchstechflaschen à 100 mg AVP = Festbetrag: 3.649,77 €	3.648,00 € [1,77 €]
Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	PZN: 06435986, Packung mit 1 Fertigspritze à 45 mg AVP: 5.110,75 €	4.820,38 € [1,77 €; 288,60 €]
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	PZN: 10626717, Packung mit 6 Fertigpens à 150 mg AVP: 5.486,65 €	5.484,88 € [1,77 €]

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

Handelsformen und Preisinformationen wurden dem ABDA-Artikelstamm<sup>13</sup> mit Stand 01.11.2018 entnommen. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

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

Bei festbetragsgeregelten Arzneimitteln entfallen gemäß § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1 sowie Abs. 3a SGB V und werden folglich bei solchen Arzneimitteln nicht vom AVP abgezogen.

<sup>12</sup> Erelzi®, ein weiteres Biosimilar für Etanercept, ist aktuell preisgleich mit Benepali®. Auf eine gesonderte Darstellung wird daher verzichtet.

<sup>13</sup> Der ABDA-Artikelstamm liefert in der Regel alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren weitestgehend auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

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

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

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Tildrakizumab (Ilumetri®)**

Der von Ammirall Hermal festgelegte Listenpreis für Ilumetri® zur Markteinführung beträgt 4.122,90 Euro für die Packung mit 1 Fertigspritze à 100 mg. Der resultierende AVP ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ermittelt worden. Nach Berücksichtigung des Großhandelszuschlags (3,15 % vom Listenpreis, max. 37,80 Euro und ein Festzuschlag in Höhe von 0,70 Euro), des Apothekenzuschlags (3 % vom Apothekeneinkaufspreis und ein Festzuschlag in Höhe von 8,51 Euro) sowie der Mehrwertsteuer (19 %) ergibt sich ein AVP in Höhe von 5.110,75 Euro.

Nach dem jeweiligen Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten in Höhe von 4.820,38 Euro (= 5.110,75 Euro – 288,60 Euro – 1,77 Euro) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet A**

#### ***Fumarsäureester (Fumaderm®)***

Für Fumaderm® à 200 magensaftresistente Tabletten beträgt der AVP 624,18 Euro. Nach Berücksichtigung des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (33,95 Euro), des Preismoratoriums nach 130a Abs. 3a SGB V (34,58 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren tatsächliche GKV-Kosten in Höhe von 553,88 Euro.

#### ***Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral Weichkapseln)***

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

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

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

***Methotrexat******Orale Methotrexat-Therapie (z.B. MTX Hexal® Tabletten)***

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Methotrexat in der oralen Darreichungsform werden die Kosten von MTX Hexal® Tabletten à 7,5 mg zur Abbildung der unteren Spanne und von MTX Hexal® Tabletten à 15 mg zur Abbildung der oberen Spanne dargestellt.

Der Festbetrag von MTX Hexal® Tabletten beträgt für die Wirkstärke à 7,5 mg 33,42 Euro. Nach Berücksichtigung des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich 31,65 Euro zu Lasten der GKV. Demgegenüber beträgt der Festbetrag von MTX Hexal® Tabletten à 15 mg 57,45 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe 55,68 Euro.

***Subkutane Methotrexat-Therapie (z.B. MTX Hexal® Fertigspritzen)***

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Methotrexat in der subkutanen Darreichungsform werden die Kosten von MTX Hexal® Fertigspritzen à 7,5 mg zur Abbildung der unteren Spanne und von MTX Hexal® Fertigspritzen à 15 mg zur Abbildung der oberen Spanne dargestellt.

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

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

***Secukinumab (Cosentyx®)***

Der AVP von Secukinumab (Cosentyx®) 6 Fertigpens à 150 mg beläuft sich auf 5.486,65 Euro. Er setzt sich zusammen aus dem Erstattungsbetrag nach § 130b Abs. 9 SGB V zuzüglich der Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer. Nach Abzug des Apothekenzuschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 5.484,88 Euro.

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

Der AVP von Adalimumab (Humira®) 6 Fertigpens à 40 mg beträgt 5.324,49 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (300,81 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 5.021,91 Euro.

***Adalimumab (Imraldi®)***

Der AVP von Adalimumab (Imraldi®) 6 Fertigpens à 40 mg beträgt 3.354,43 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (188,30 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 3.164,36 Euro.

***Etanercept (Enbrel®)***

Der AVP von Etanercept (Enbrel®) 12 Fertigpens à 50 mg ist mit 5.324,49 Euro angegeben. Nach Berücksichtigung des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (300,81 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 5.021,91 Euro.

***Etanercept (Benepali® und Erelzi®)***

Der AVP des Biosimilars zu Etanercept (Benepali®) 12 Fertigpens à 50 mg beträgt 4.231,35 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (238,38 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren GKV-Kosten in Höhe von 3.991,20 Euro.

***Infliximab (Remicade®)***

Der Festbetrag von Infliximab (Remicade®) 5 Durchstechflaschen à 100 mg ist mit 3.649,77 Euro angegeben. Nach Berücksichtigung des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 3.648,00 Euro.

***Ustekinumab (Stelara®)***

Demgegenüber beträgt der AVP von Ustekinumab (Stelara®) 1 Fertigspritze à 45 mg 5.110,75 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (288,60 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren GKV-Kosten in Höhe von 4.820,38 Euro.

***Secukinumab (Cosentyx®)***

Der AVP von Secukinumab (Cosentyx®) 6 Fertigpens à 150 mg beläuft sich auf 5.486,65 Euro. Er setzt sich zusammen aus dem Erstattungsbetrag nach § 130b Abs. 9 SGB V zuzüglich der Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer. Nach Abzug des Apothekenzuschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 5.484,88 Euro.

Die nachfolgende Tabelle 3-9 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr.

Tabelle 3-9: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (gerundet) <sup>14</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tildrakizumab (Ilumetri®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Packung mit 1 Fertigspritze à 100 mg AVP: 5.110,75 €	4.820,38 €	4,3	20.727,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet A				
Fumarsäureester (Fumaderm®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Packung mit 200 magensaftresistenten Tabletten à 120 mg AVP: 624,18 €	553,88 €	1,8 – 11 Packungen mit 200 Tabletten	1.010,83 € – 6.064,99 €
Ciclosporin (z. B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Packung mit 100 Weichkapseln à 25 mg AVP = Festbetrag: 105,85 €	104,08 €	7,3 Packungen mit 100 mg bis 3,7 Packungen mit 25 mg + 3,7 Packungen mit 50 mg + 11 Packungen mit 100 mg	2.875,76 € – 5.424,52 € <sup>15</sup>
	Packung mit 100 Weichkapseln à 50 mg AVP = Festbetrag: 202,04 €	200,27 €		
	Packung mit 100 Weichkapseln à 100 mg AVP = Festbetrag: 395,71 €	393,94 €		
Methotrexat oral (z. B. MTX Hexal®) <i>Tabletten</i>	Packung mit 30 Tabletten à 7,5 mg AVP: 31,39 € < Festbetrag: 33,42 €	31,65 €	1,7 Packungen mit 7,5 mg bis 3,5 Packungen mit 15 mg	54,86 € – 193,02 €
	Packung mit 30 Tabletten à 15 mg	55,68 €		

<sup>14</sup> Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wird hier als gerundeter Wert angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt jedoch tablettengenau (mit ungerundeten Werten), da es sich jeweils um Dauertherapien handelt.

<sup>15</sup> Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt mit der optimalen Packungsgrößenkombination. Der Begriff „packungsgrößenoptimiert“ bezieht sich auf die Ermittlung der minimalen Kosten, nicht auf minimalen Verwurf aus Sicht der GKV und orientiert sich am Wirtschaftlichkeitsgebot § 12 SGB V.

	AVP = Festbetrag: 57,45 €			
Methotrexat subkutan (z. B. MTX Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Packung mit 12 Fertigspritzen à 7,5 mg AVP: 146,11 € < Festbetrag: 162,26 €  Packung mit 12 Fertigspritzen à 15 mg AVP = Festbetrag: 232,43 €	160,49 €  230,66 €	4,3 Packungen mit 7,5 mg bis 8,7 Packungen mit 15 mg	695,46 € – 1.999,05 €
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Packung mit 6 Fertigpens à 150 mg AVP: 5.486,65 €	5.484,88 €	4	21.939,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet B				
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Packung mit 6 Fertigpens à 40 mg AVP: 5.324,49 €	5.021,91 €	4,3	21.761,61 €
Adalimumab (Imraldi®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Packung mit 6 Fertigpens à 40 mg AVP: 3.354,43 €	3.164,36 €	4,3	13.712,23 €
Etanercept (Enbrel®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Packung mit 12 Fertigspritzen à 50 mg AVP: 5.324,49 €	5.021,91 €	4,3	21.761,61 €
Etanercept (Benepali®, Erelzi®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Packung mit 12 Fertigpens à 50 mg AVP: 4.231,35 €	3.991,20 €	4,3	17.295,20 €
Infliximab (Remicade®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungs- konzentrates</i>	Packung mit 5 Durchstechflaschen à 100 mg AVP = Festbetrag: 3.649,77 €	3.648,00 €	5,2	18.969,60 €
Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Packung mit 1 Fertigspritze à 45 mg AVP: 5.110,75 €	4.820,38 €	4,3	20.727,63 €
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Packung mit 6 Fertigpens à 150 mg AVP: 5.486,65 €	5.484,88 €	4	21.939,52 €

### 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 3-10 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 3-10: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tildrakizumab (Ilumetri®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Gesamtpopulation (Teilanwendungsgebiet A und B)	Test auf latente und aktive Tuberkulose	1x pro Jahr	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet A</b>				
Fumarsäureester (Fumaderm®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet A	Großes Blutbild einschließlich Differentialblutbild	1x alle 4 Wochen	13
		Leberfunktionstests (GOT, GPT, Gamma-GT, AP)	1x alle 4 Wochen	13



		Überwachung der Nierenfunktion/ Harn (Serumkreatinin, Protein im Urin, Glukose im Urin, Harnsediment)	1x alle 4 Wochen	13
Ciclosporin (z. B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Teilanwendungs- gebiet A	Überwachung der Nierenfunktion/ Harn (Serumkreatinin)	1x monatlich	12
		Harnsäure	1x pro Quartal	4
		Leberfunktionstests (GOT, GPT, Gamma-GT, AP)	1x pro Monat	12
		Serumlipide (Cholesterin - gesamt, HDL, LDL)	1x pro Quartal	4
		Elektrolyte (Kalium, Magnesium)	1x pro Quartal	4
Methotrexat oral (z. B. MTX Hexal®) <i>Tabletten</i> und Methotrexat subkutan (z. B. MTX Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Teilanwendungs- gebiet A	Großes Blutbild einschließlich Differentialblutbild	1x pro Quartal	4
		Leberfunktionstests (GOT, GPT, Gamma-GT, AP, Bilirubin)	1x pro Quartal	4
		Überwachung der Nierenfunktion/ Harn (Serumkreatinin, Harnstoff)	1x pro Quartal	4
		Urinuntersuchung	1x pro Quartal	4
		Elektrolyte (Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Eisen, Magnesium)	1x pro Quartal	4
		Serumalbumin	1x pro Quartal	4
		Hepatitis-Serologie (Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg), HBs-Antikörper, HBc-Antikörper)	1x	1
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1x	1
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilanwendungs- gebiet A	Test auf latente und aktive Tuberkulose	1x pro Jahr	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet B				
Adalimumab (Humira®, Imraldi®)	Teilanwendungs- gebiet B	Hepatitis-Serologie (Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg),	1x pro Jahr	1

<i>Injektionslösung im Fertigpen</i>		HBs-Antikörper, HBc-Antikörper, Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA)		
		Test auf latente und aktive Tuberkulose	1x pro Jahr	1
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1x pro Jahr	1
		Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs	1x pro Jahr	1
Etanercept (Enbrel <sup>®</sup> , Benepali <sup>®</sup> , Erelzi <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen / einer Fertigspritze</i>	Teilanwendungsgebiet B	Hepatitis-Serologie (Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg), HBs-Antikörper, HBc-Antikörper, Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA)	1x pro Jahr	1
		Test auf latente und aktive Tuberkulose	1x pro Jahr	1
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1x pro Jahr	1
Infliximab (Remicade <sup>®</sup> ) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	Teilanwendungsgebiet B	Hepatitis-Serologie (Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg), HBs-Antikörper, HBc-Antikörper, Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA)	1x pro Jahr	1
		Test auf latente und aktive Tuberkulose	1x pro Jahr	1
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1x pro Jahr	1
		Beobachtung und Betreuung	Bei jeder Gabe	6,5
Ustekinumab (Stelara <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilanwendungsgebiet B	Test auf latente und aktive Tuberkulose	1x pro Jahr	1
Secukinumab (Cosentyx <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilanwendungsgebiet B	Test auf latente und aktive Tuberkulose	1x pro Jahr	1

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

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

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

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

#### **Zu bewertendes Arzneimittel: Tildrakizumab (Ilumetri®)**

Den Angaben in der Fachinformation folgend, sollte auf eine Infektion mit Tuberkulose untersucht werden [12]. Abrechnungsfähig ist ein Test auf Tuberkulose mit Hilfe der „Quantitativen Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen“ [19].

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet A**

##### ***Fumarsäureester (Fumaderm®)***

Die Fachinformation Fumaderm® schreibt regelmäßige Laborkontrollen wie ein Blutbild, die Überwachung der Leber- und Nierenfunktion sowie die Untersuchung der Protein- und Glukosewerte sowie Harnsediment vor [3]. Alle diese genannten Leistungen werden als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zum Ansatz gebracht.

Die Kontrollintervalle sind hier eng gefasst. So sollte der behandelnde Arzt die Blut-, Leber-, Nieren-, Protein- und Glukosewerte vor der Behandlung und einmal alle 4 Wochen kontrollieren [3]. Es resultieren jeweils 13 Untersuchungen.

##### ***Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral)***

Gemäß Fachinformation von Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral Weichkapseln) kann die Erhöhung von Serumkreatinin und Harnstoff, eine häufige und potenziell schwerwiegende Komplikation, auftreten, die eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion notwendig macht. Die Untersuchung der Nierenfunktion sollte häufig (Annahme: 1-mal monatlich) erfolgen [7]. Folglich wird die Untersuchung mittels Kreatinin-Clearance nach der Jaffé-Methode mit 12-mal pro Jahr berechnet.

Des Weiteren ist eine engmaschige Kontrolle der Leberfunktion vor und während der Behandlung erforderlich [7]. Demzufolge werden die Laborkontrollen auf GOT, GPT, Gamma-GT und Alkalische Phosphatase (AP) 12-mal pro Patient pro Jahr berücksichtigt.

Da Berichte vorliegen, dass Ciclosporin eine leichte und reversible Erhöhung der Blutlipide induzieren kann, ist es laut Fachinformation ratsam die Blutfettwerte in regelmäßigen Abständen (Annahme: 1-mal pro Quartal) durchzuführen. Gleiches gilt für die Untersuchung von Kalium, Magnesium und Harnsäure [7]. Die Untersuchung von Cholesterin (gesamt, High-Density-Lipoprotein und Low-Density-Lipoprotein) sowie von Kalium, Magnesium und Harnsäure wird daher 4-mal pro Jahr in die Berechnung mit einbezogen.

### ***Methotrexat (z.B. MTX Hexal® Tabletten und Fertigspritzen)***

Patienten, die mit Methotrexat behandelt werden, müssen sich regelmäßig verschiedenen Kontrolluntersuchungen unterziehen. Dazu gehört ein vollständiges Blutbild, Leberfunktionstests, Nierenfunktionstests, Untersuchung von Harnstoff, Elektrolyten, Urinuntersuchungen sowie von Albumin. Die Fachinformationen und Mustertexte (oral und subkutan gleichermaßen) schreiben diese Untersuchungen in verschiedenen Intervallen vor [4, 13]. Daher werden Untersuchungen 1-mal pro Quartal (d. h. 4-mal pro Jahr) angenommen.

Wie bei den TNF-alpha-Inhibitoren kann zudem die Untersuchung der Hepatitis-Serologie und Thorax-Röntgen erforderlich sein [4, 13]. Diese Leistungen werden jeweils 1-mal pro Patient pro Jahr zum Ansatz gebracht.

### ***Secukinumab (Cosentyx®)***

Gemäß Fachinformation sollte Secukinumab bei Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht angewendet werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist darüber hinaus vor Behandlungsbeginn eine Anti-Tuberkulose Therapie in Betracht zu ziehen [8]. Vor diesem Hintergrund wird der Test auf eine aktive und inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektion zum Ansatz gebracht. Diese Untersuchung ist als „Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen“ spezifisch für *Mycobacterium tuberculosis-complex* (außer BSG) abzurechnen [19].

Der Tuberkulin-Hauttest wird in diesem Zusammenhang analog zum G-BA-Beschluss zu Secukinumab (Verfahrensnummer D167) aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität nicht zum Ansatz gebracht [20].

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet B**

### ***Adalimumab (Humira®, Imraldi®)***

Gemäß Fachinformation sind Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion regelmäßig zu testen. Bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind verschiedene Untersuchungen erforderlich [2, 14].

Eine serologische Stufendiagnostik besteht beispielsweise aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Zeigen beide ein negatives Ergebnis, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, liegt eine aktive HBV-Infektion vor [2, 14].

Ähnlich wie bei Secukinumab wird der Test auf aktive und latente Tuberkulose angesetzt [19].

Des Weiteren werden eine Röntgen-Thoraxaufnahme sowie eine Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs empfohlen. Diese Untersuchungen werden 1x pro Jahr zum Ansatz gebracht.

### ***Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>, Benepali<sup>®</sup> und Erelzi<sup>®</sup>)***

Wie bei Adalimumab sind bei Etanercept zusätzlich notwendige Leistungen für das Testen auf das Vorliegen einer HBV-Infektion, der Tuberkulosestest sowie die Röntgen-Thoraxaufnahme pro Patient anzusetzen [9-11].

### ***Infliximab (Remicade<sup>®</sup>)***

Da Infliximab wie Adalimumab und Etanercept zu den Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren zählt und daher über einen vergleichbaren Wirkmechanismus verfügt, fallen ähnliche Leistungen an.

Folglich entstehen zusätzliche Kosten für das Testen auf das Vorliegen einer HBV-Infektion, für das Testen auf eine aktive oder inaktive Tuberkuloseinfektion sowie für die Röntgen-Thoraxaufnahme [6].

Im Gegensatz zu den anderen TNF-alpha-Inhibitoren, müssen Patienten während einer zweistündigen Verabreichung von Infliximab auf akute infusionsbedingte Reaktionen beobachtet werden. Diese Beobachtungskosten fallen pro Behandlung an, d. h. 6,5-mal pro Jahr.

### ***Ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>)***

Den Angaben in der Fachinformation folgend, darf Ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>) Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden. Daher sollten Patienten auf das Vorliegen einer Tuberkuloseinfektion hin untersucht werden [5]. Abrechnungsfähig ist dieser Test mit Hilfe der „Quantitativen Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen“ [19].

### ***Secukinumab (Cosentyx<sup>®</sup>)***

Wie bereits erwähnt, fällt für Secukinumab (Cosentyx<sup>®</sup>) ein Test auf latente und aktive Tuberkulose 1-mal pro Jahr an.

Alle weiteren in den Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien genannten Leistungen stellen keine zusätzlich notwendigen Leistungen im Sinne der Modulvorlage dar.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
<b>Elektrolyte</b>	
Kalium (GOP 32081)	0,25 €
Calcium (GOP 32082)	0,25 €
Natrium (GOP 32083)	0,25 €
Chlorid (GOP 32084)	0,25 €
Eisen (GOP 32085)	0,25 €
Magnesium (GOP 32248)	1,40 €
<b>Hepatitis-Serologie</b>	
Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) (GOP 32781)	5,50 €
HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA (GOP 32823)	89,50 €
<b>Test auf latente und aktive Tuberkulose</b>	
Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (Test auf latente und aktive Tuberkulose) (GOP 32670)	58,00 €
<b>Röntgen-Thoraxaufnahme</b>	
Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane (2 Ebenen) (GOP 34241)	16,19 €
<b>Beobachtung und Betreuung</b>	
Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (GOP 01510)	53,48 €
<b>Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs</b>	
Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (GOP 01745)	22,80 €

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

Die angegebenen Kosten der ärztlichen Leistungen gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) wurden im November 2018 der Online-Version des EBM-Katalogs (4. Quartal 2018) entnommen [19].

### **Teilanwendungsgebiet A**

#### ***Vollständiges Blutbild***

Die Überprüfung des Blutstatus kann mit Hilfe der Gebührenordnungsposition (GOP) 32122 mit 1,10 € abgerechnet werden. Obligate Leistungsinhalte sind die Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Leukozytenzählung, Thrombozytenzählung sowie die mechanisierte Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten [19].

Die mechanisierte Zählung der Retikulozyten sowie die Bestimmung weiterer hämatologischer Kenngrößen zählen zu den fakultativen Leistungsinhalten dieser GOP [19].

Mit Hilfe der GOP 32123 kann zudem ein Zuschlag (0,40 €) auf die GOP 32122 erfolgen, wenn anschließend eine mikroskopische Differenzierung und Beurteilung aller korpuskulären Bestandteile des gefärbten Blutausstriches erfolgt [19].

#### ***Überwachung der Nierenfunktion***

Die bei den Therapien der für Teilanwendungsgebiet A vorgegebenen Leistungen zur Überwachung der Nierenfunktion sind ebenfalls über den EBM abrechnungsfähig. Die quantitative Bestimmung von Kreatinin kann über die GOP 32066 (Jaffé-Methode) abgerechnet mit 0,25 € werden [19].

Urinuntersuchungen können über einen Test des Urinstatus (GOP 32030, 0,50 €) oder eine mikroskopische Untersuchung des Harns auf morphologische Bestandteile (GOP 32031, 0,25 €) nachgewiesen werden [19].

Harnsäure und Harnstoff können über die GOP 32064 und GOP 32065 mit jeweils 0,25 € abgerechnet werden [19].

#### ***Leberfunktionstests***

Die Leberfunktion wird regelhaft mit Hilfe der Laborparameter Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-GT, Alkalischer Phosphatase (AP) und gegebenenfalls Bilirubin gesamt durchgeführt und entsprechend der Ziffern GOP 32058 und GOP 32068 bis GOP 32071 im ambulanten Bereich zu Lasten der GKV mit jeweils 0,25 € pro Test abgerechnet [19].

#### ***Serumglukose***

Die quantitative Bestimmung von Glukose ist im ambulanten Bereich über den EBM mit der Ziffer GOP 32057 mit 0,25 € abrechnungsfähig [19].



***Serumlipide***

Serumlipide können mit Hilfe von Untersuchungen auf Cholesterin gesamt (GOP 32060, 0,25 €), HDL-Cholesterin (GOP 32061, 0,25 €) und LDL-Cholesterin (GOP 32062, 0,25 €) quantitativ bestimmt und über den EBM entsprechend abgerechnet werden [19].

***Quantitative Bestimmung von humanen Proteinen***

Die vorgesehene Untersuchung des Serumalbumins kann mit Hilfe der GOP 32435 mit 3,40 € abgerechnet werden [19].

***Elektrolyte***

Die Elektrolyte Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid und Eisen sind über die GOPs 32081 bis 32085 mit jeweils 0,25 € abrechenbar, während Magnesium über die Ziffer 32248 mit 1,40 € abgebildet ist [19].

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

Im Rahmen der serologischen Stufendiagnostik auf das Vorliegen einer HBV-Infektion sind die GOP 32781 „Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg)“, die GOP 32617 „HBs-Antikörper“, die GOP 32614 „HBc-Antikörper“ sowie GOP 32823 „Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA“ abrechnungsfähig. Die Kosten belaufen sich insgesamt auf 106,40 Euro [19].

***Diagnostik zum Vorliegen einer Tuberkuloseinfektion***

Der Test auf aktive bzw. inaktive Tuberkulose ist innerhalb des EBM mit Hilfe der GOP 32670 abgebildet und aktuell mit Kosten in Höhe von 58,00 Euro angegeben [19].

***Röntgen-Thoraxaufnahme***

Die Röntgen-Thoraxaufnahme ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab über die GOP 34241 „Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane“ abrechnungsfähig. Die Kosten pro Leistung sind mit 16,19 Euro ausgewiesen [19].

***Beobachtung und Betreuung***

Die Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden ist über die GOP 01510 mit 53,48 Euro abrechnungsfähig.

***Früherkennung auf Hautkrebs***

Die Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs kann mit der GOP 01745 für 22,80 € abgerechnet werden.

*Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich*

notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-3 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-4 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tildrakizumab (Ilumetri®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Gesamt-population (Teil-anwendungs-gebiet A und B)	Test auf latente und aktive Tuberkulose	58,00 €	3.207.600 € – 13.595.200 €
<b>Summe Tildrakizumab (Ilumetri®)</b>			<b>58,00 €</b>	<b>3.207.600 € – 13.595.200 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet A</b>				
Fumarsäureester (Fumaderm®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Teilanwendungs-gebiet A	Vollständiges Blutbild		
		Vollständiger Blutstatus (GOP 32122)	14,30 €	283.140 € – 1.963.390 €
		Zuschlag auf GOP 32122	5,20 €	102.960 € – 713.960 €
		Leberfunktionstests		
		GOT (GOP 32069)	3,25 €	64.350 € – 446.225 €
		GPT (GOP 32070)	3,25 €	64.350 € – 446.225 €
		Gamma-GT (GOP 32071)	3,25 €	64.350 € – 446.225 €
		AP (GOP 32068)	3,25 €	64.350 € – 446.225 €
		Überwachung der Nierenfunktion/ Harn		
		Kreatinin (GOP 32066)	3,25 €	64.350 € – 446.225 €
		Harnsediment (GOP 32031)	3,25 €	64.350 € – 446.225 €
		<b>Serumglukose</b>		

		Glukose (GOP 32057)	3,25 €	64.350 € – 446.225 €
		Quantitative Bestimmung von humanen Proteinen		
		Albumin (GOP 32435)	44,20 €	875.160 € – 6.068.660 €
<b>Summe Fumarsäureester (Fumaderm®)</b>			<b>86,45 €</b>	<b>1.711.710 € – 11.869.585 €</b>
Ciclosporin (z. B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Teilanwendungs- gebiet A	Überwachung der Nierenfunktion/ Harn		
		Kreatinin (GOP 32066)	3,00 €	59.400 € – 411.900 €
		Harnsäure (GOP 32064)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
		Leberfunktionstests		
		GOT (GOP 32069)	3,00 €	59.400 € – 411.900 €
		GPT (GOP 32070)	3,00 €	59.400 € – 411.900 €
		Gamma-GT (GOP 32071)	3,00 €	59.400 € – 411.900 €
		AP (GOP 32068)	3,00 €	59.400 € – 411.900 €
		Serumlipide		
		Cholesterin gesamt (GOP 32060)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
		HDL-Cholesterin (GOP 32061)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
		LDL-Cholesterin (GOP 32062)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
		Elektrolyte		
		Kalium (GOP 32081)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
		Magnesium (GOP 32248)	5,60 €	110.880 € – 768.880 €
<b>Summe Ciclosporin (z. B. Sandimmun® Optoral)</b>			<b>25,60 €</b>	<b>506.880 € – 3.514.880 €</b>
Methotrexat oral (z. B. MTX Hexal®) <i>Tabletten</i> und	Teilanwendungs- gebiet A	Vollständiges Blutbild		
		Vollständiger Blutstatus (GOP 32122)	4,40 €	87.120 € – 604.120 €
		Zuschlag auf GOP 32122	1,60 €	31.680 € – 219.680 €
		Leberfunktionstests		

Methotrexat subkutan (z. B. MTX Hexal®) Fertigspritzen	GOT (GOP 32069)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
	GPT (GOP 32070)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
	Gamma-GT (GOP 32071)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
	AP (GOP 32068)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
	Bilirubin gesamt (GOP 32058)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
	Überwachung der Nierenfunktion/ Harn		
	Kreatinin (GOP 32066)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
	Harnstoff (GOP 32065)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
	Urinstatus (GOP 32030)	2,00 €	39.600 € – 274.600 €
	Quantitative Bestimmung von humanen Proteinen		
	Albumin (GOP 32435)	13,60 €	269.280 € – 1.867.280 €
	Elektrolyte		
	Kalium (GOP 32081)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
	Calcium (GOP 32082)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
	Natrium (GOP 32083)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
	Chlorid (GOP 32084)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
	Eisen (GOP 32085)	1,00 €	19.800 € – 137.300 €
	Magnesium (GOP 32248)	5,60 €	110.880 € – 768.880 €
	Hepatitis-Serologie		
	Hepatitis B- Oberflächenantigen (HBsAg) (GOP 32781)	5,50 €	108.900 € – 755.150 €
	HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €	108.900 € – 755.150 €
	HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €	116.820 € – 810.070 €

		Röntgen-Thoraxaufnahme	
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane (2 Ebenen) (GOP 34241)	16,19 € 320.562 € – 2.222.887 €
<b>Summe Methotrexat oral (z. B. MTX Hexal® Tabletten) und Methotrexat subkutan (z. B. MTX Hexal® Fertigspritzen)</b>		<b>72,29 €</b>	<b>1.431.342 € – 9.925.417 €</b>
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilanwendungsgebiet A	Test auf latente und aktive Tuberkulose	
		Test auf latente und aktive Tuberkulose (GOP 32670)	58,00 € 1.148.400 € – 7.963.400 €
<b>Summe Secukinumab (Cosentyx®)</b>		<b>58,00 €</b>	<b>1.148.400 € – 7.963.400 €</b>
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet B			
Adalimumab (Humira®, Imraldi®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Teilanwendungsgebiet B	Hepatitis-Serologie	
		Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) (GOP 32781)	5,50 € 178.200 € – 534.050 €
		HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 € 178.200 € – 534.050 €
		HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 € 191.160 € – 572.890 €
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA (GOP 32823)	89,50 € 2.899.800 € – 8.690.450 €
		Test auf latente und aktive Tuberkulose	
		Test auf latente und aktive Tuberkulose (GOP 32670)	58,00 € 1.879.200 € – 5.631.800 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme	
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane (2 Ebenen) (GOP 34241)	16,19 € 524.556 € – 1.572.049 €
		Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs	
Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (GOP 01745)	22,80 € 738.720 € – 2.213.880 €		
<b>Summe Adalimumab (Humira®, Imraldi®)</b>		<b>203,39 €</b>	<b>6.589.836 € – 19.749.169 €</b>
Etanercept (Enbrel®, Benepali®, Erelzi®)	Teilanwendungsgebiet B	Hepatitis-Serologie	
		Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) (GOP 32781)	5,50 € 178.200 € – 534.050 €

<i>Injektionslösung in einem Fertigpen / einer Fertigspritze</i>		HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €	178.200 € – 534.050 €
		HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €	191.160 € – 572.890 €
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA (GOP 32823)	89,50 €	2.899.800 € – 8.690.450 €
		Test auf latente und aktive Tuberkulose		
		Test auf latente und aktive Tuberkulose (GOP 32670)	58,00 €	1.879.200 € – 5.631.800 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme		
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane (2 Ebenen) (GOP 34241)	16,19 €	524.556 € – 1.572.049 €
<b>Summe Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>, Benepali<sup>®</sup>, Erelzi<sup>®</sup>)</b>		<b>180,59 €</b>	<b>5.851.116 € – 17.535.289 €</b>	
<i>Infliximab (Remicade<sup>®</sup>) Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	Teilanwendungsgebiet B	Hepatitis-Serologie		
		Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) (GOP 32781)	5,50 €	178.200 € – 534.050 €
		HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €	178.200 € – 534.050 €
		HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €	191.160 € – 572.890 €
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA (GOP 32823)	89,50 €	2.899.800 € – 8.690.450 €
		Test auf latente und aktive Tuberkulose		
		Test auf latente und aktive Tuberkulose (GOP 32670)	58,00 €	1.879.200 € – 5.631.800 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme		
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane (2 Ebenen) (GOP 34241)	16,19 €	524.556 € – 1.572.049 €
		Beobachtung und Betreuung		
		Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (GOP 01510)	347,62 €	11.262.888 € – 33.753.902 €

<b>Summe Infliximab (Remicade®)</b>		<b>528,21 €</b>	<b>17.114.004 € – 51.289.191 €</b>
Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilanwendungs- gebiet B	Test auf latente und aktive Tuberkulose	
		Test auf latente und aktive Tuberkulose (GOP 32670)	58,00 €
<b>Summe Ustekinumab (Stelara®)</b>		<b>58,00 €</b>	<b>1.879.200 € – 5.631.800 €</b>
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigen</i>	Teilanwendungs- gebiet B	Test auf latente und aktive Tuberkulose	
		Test auf latente und aktive Tuberkulose (GOP 32670)	58,00 €
<b>Summe Secukinumab (Cosentyx®)</b>		<b>58,00 €</b>	<b>1.879.200 € – 5.631.800 €</b>

### Sonstige GKV-Leistungen

Wie bereits unter den Vorbetrachtungen erwähnt, treffen der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband (DAV) Vereinbarungen über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Konkret regelt der Vertrag die Bildung der Preise nach §§ 4 und 5 AMPreisV für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die in Apotheken angefertigt oder in unverändertem Zustand umgefüllt, abgefüllt, abgepackt oder gekennzeichnet werden und deren Abgabe nach § 43 Abs. 1 den Apotheken vorbehalten ist [21].

Gemäß dieser sogenannten Hilfstaxe sind Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung durch die Apotheke im Rahmen der intravenösen Anwendung von Infliximab (Remicade®) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abrechnungsfähig. Pro applikationsfertiger Einheit ist die Abrechnung von maximal 71,00 Euro möglich (parenterale Lösung mit monoklonalen Antikörpern) [22]. Die daraus resultierenden zusätzlichen Kosten pro Jahr zeigt Tabelle 3-13:

Tabelle 3-13: Sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe

Sonstige GKV-Leistungen				
Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Tag	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Infliximab (Remicade®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	max. 71,00 €	1	6,5	max. 461,50 €

Diese Kosten werden als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt und zu den Jahrestherapiekosten hinzugerechnet.

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

Die nachfolgende Tabelle 3-14 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die gegebenenfalls durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie sonstige Leistungen entstehenden Zusatzkosten.



Tabelle 3-14: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen / sonstige Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tildrakizumab (Ilumetri®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Gesamtpopulation (Teilanwendungsgebiet A und B)	20.727,63 €	58,00 €	20.785,63 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet A</b>				
Fumarsäureester (Fumaderm®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet A	1.010,83 € – 6.064,99 €	86,45 €	1.097,28 € – 6.151,44 €
Ciclosporin (z. B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Teilanwendungsgebiet A	2.875,76 € – 5.424,52 €	25,60 €	2.901,36 € – 5.450,12 €
Methotrexat oral (z. B. MTX Hexal®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet A	54,86 € – 193,02 €	72,29 €	127,15 € – 265,31 €
Methotrexat subkutan (z. B. MTX Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Teilanwendungsgebiet A	695,46 € – 1.999,05 €	72,29 €	767,75 € – 2.071,34 €
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigen</i>	Teilanwendungsgebiet A	21.939,52 €	58,00 €	21.997,52 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet B</b>				
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung im Fertigen</i>	Teilanwendungsgebiet B	21.761,61 €	203,39 €	21.965,00 €
Adalimumab (Imraldi®) <i>Injektionslösung im Fertigen</i>	Teilanwendungsgebiet B	13.712,23 €	203,39 €	13.915,62 €
Etanercept (Enbrel®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilanwendungsgebiet B	21.761,61 €	180,59 €	21.942,20 €
Etanercept (Benepali®, Erelzi®)	Teilanwendungsgebiet B	17.295,20 €	180,59 €	17.475,79 €

<i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>				
Infliximab (Remicade®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	Teilanwendungsgebiet B	18.969,60 €	989,71 €	19.959,31 €
Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilanwendungsgebiet B	20.727,63 €	58,00 €	20.785,63 €
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilanwendungsgebiet B	21.939,52 €	58,00 €	21.997,52 €

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-4) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: 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 <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Tildrakizumab (Ilumetri®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Gesamtpopulation (Teilanwendungsgebiet A und B)		1.085.009.886 € – 4.872.151.672 €
	Teilanwendungsgebiet A	20.785,63 €	411.555.474 € – 2.853.866.999 €
	Teilanwendungsgebiet B		673.454.412 € – 2.018.284.673 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet A</b>			
Fumarsäureester (Fumaderm®) <i>Magensaftresistente Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet A	1.097,28 € – 6.151,44 €	21.726.144 € – 844.592.712 €
Ciclosporin <sup>16</sup> (z. B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Teilanwendungsgebiet A	2.901,36 € – 5.450,12 €	57.446.928 € – 748.301.476 €
Methotrexat oral <sup>17</sup> (z. B. MTX Hexal®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet A	127,15 € – 265,31 €	2.517.570 € – 36.427.063 €
Methotrexat subkutan (z. B. MTX Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Teilanwendungsgebiet A	767,75 € – 2.071,34 €	15.201.450 € – 284.394.982 €
Secukinumab (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilanwendungsgebiet A	21.997,52 €	435.550.896 € – 3.020.259.496 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Teilanwendungsgebiet B</b>			
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Teilanwendungsgebiet B	21.965,00 €	711.666.000 € – 2.132.801.500 €

<sup>16</sup> Ciclosporin ist nur zur Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten zugelassen, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.

<sup>17</sup> Methotrexat oral kommt nur für einen Teil der Population A in Frage, da es lediglich für schwerste Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, zugelassen ist.

Adalimumab (Imraldi®) <sup>18</sup> <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Teilanwendungsgebiet B	13.915,62 €	450.866.088 € – 1.351.206.702 €
Etanercept <sup>19</sup> (Enbrel®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilanwendungsgebiet B	21.942,20 €	710.927.280 € – 2.130.587.620 €
Etanercept (Benepali®, Erelzi®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilanwendungsgebiet B	17.475,79 €	566.215.596 € – 1.696.899.209 €
Infliximab (Remicade®) <i>Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</i>	Teilanwendungsgebiet B	19.959,31 €	646.681.644 € – 1.938.049.001 €
Ustekinumab (Stelara®) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Teilanwendungsgebiet B	20.785,63 €	673.454.412 € – 2.018.284.673 €
Secukinumab <sup>20</sup> (Cosentyx®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Teilanwendungsgebiet B	21.997,52 €	712.719.648 € – 2.135.959.192 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-4 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

### 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*

<sup>18</sup> Für das Adalimumab-Biosimilar Imraldi® liegen keine klinischen Daten für die Indikation mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis vor. Lediglich für die Indikation rheumatoide Arthritis liegen klinische Studien vor.

<sup>19</sup> Die Position von Almirall bezüglich der Berücksichtigung von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie wird in Abschnitt 3.1.2 erläutert.

<sup>20</sup> Secukinumab kommt sowohl für Teilpopulation A als auch für Teilpopulation B infrage. Behandlungsmodus, Verbrauch und Kosten sind in beiden Populationen identisch, lediglich die Anzahl der Patienten in der Population unterscheidet sich.

*Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

- Teilanwendungsgebiet A: 19.800 – 137.300 Patienten
- Teilanwendungsgebiet B: 32.400 – 97.100 Patienten

Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 dargestellt wird vor allem im Teilanwendungsgebiet A nur ein geringer Anteil an Patienten Tildrakizumab als Erstlinienbehandlung erhalten. Die angegebenen 19.800 – 137.300 Patienten sind zwar formal von der Zulassung für Tildrakizumab umfasst, werden aber im klinischen Alltag noch nicht umfassend mit einem Biologikum in der ersten Linie behandelt. Die S3-Leitlinie sieht für diese Patienten prinzipiell eine Behandlung mit einem konventionellen Systemtherapeutikum (z.B. Fumarsäureester oder Methotrexat) vor [15]. Daher erfolgt im Regelfall für die Patienten im Teilanwendungsgebiet A keine Behandlung mit Tildrakizumab. Der primäre Einsatz von Tildrakizumab erfolgt im Teilanwendungsgebiet B und umfasst somit 32.400 – 97.100 Patienten in der GKV.

Daneben sind für den Anteil von Tildrakizumab an den künftigen Verordnungen in dieser Teilanwendungsgebiet verschiedene Parameter, wie beispielsweise die Zahl der verfügbaren Therapieoptionen, die Verträglichkeit und Kontraindikationen sowie die Patientenpräferenz von Bedeutung.

In beiden in Modul 4 dargestellten Studien (P010 und P011) zeigte Tildrakizumab eine gute Verträglichkeit einhergehend mit einer geringen Anzahl an Therapieabbrüchen auf Grund von unerwünschten Ereignissen. So lag die Abbruchrate auf Grund von unerwünschten Ereignissen in der P010-Studie für die Tildrakizumab-Dosierungen 100 mg und 200 mg bei nur 0,8 % bzw. 2,4 %. Ähnlich niedrige Werte zeigten auch die Ergebnisse der P011-Studie (2,6 % bzw. 1,4 %). Geht man von vergleichbar niedrigen Abbruchraten in der klinischen Praxis aus dann würde sich die GKV-Zielpopulation aufgrund von Therapieabbrüchen um etwa 1-3 % reduzieren.

Als Kontraindikationen werden in der Fachinformation von Tildrakizumab eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile und das Vorliegen einer klinisch relevanten aktiven Infektion (z.B. aktive Tuberkulose) angegeben [12].

Der künftige Anteil an der Versorgung durch Tildrakizumab wird auch wesentlich von den weiteren Biologika-Alternativen im Markt abhängen. Von diesen wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl neuer Therapiealternativen für die Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassen (Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab, Guselkumab, Certolizumab pegol). Diese erweiterten das Spektrum der bis dahin verfügbaren TNF $\alpha$ -Inhibitoren auch um eine Vielzahl weiterer Wirkmechanismen (IL-12/23, IL-17 und IL-23). Aktuelle Daten des

deutschen PsoBest-Registers zeigen, dass zur Zeit die Biologika Adalimumab (10%), Secukinumab (9%), Ustekinumab (7%) und Etanercept (4%) den größten Anteil an Verordnungen im Biologika-Bereich aufweisen [23]. Zudem wird vor allem Guselkumab, welches denselben Wirkmechanismus wie Tildrakizumab aufweist, eine Konkurrenz um Marktanteile darstellen. Der derzeitige Anteil an den Biologika-Verordnungen von Guselkumab liegt bei etwas unter 1%.

Eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgungsanteile ist im vorliegenden Fall nicht erforderlich, da es sich um eine chronische Erkrankung und damit um eine Dauertherapie handelt. Die Versorgung der Patienten im Anwendungsgebiet erfolgt regulär im ambulanten Sektor.

*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.*

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass sich die Zielpopulation zumindest um einen Großteil an Patienten aus Teilanwendungsgebiet A reduziert, da für diese eine Behandlung mit einem konventionellen Systemtherapeutikum ausreichend ist. Für die versorgungsrelevante Zielpopulation für Tildrakizumab (Teilanwendungsgebiet B: 32.400 – 97.100 Patienten in der GKV) ist jedoch aufgrund der oben diskutierten Einflussfaktoren derzeit keine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile möglich.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

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

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden aus den Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt.

Die Preisinformationen wurden für alle Arzneimittel, ausgenommen Ilumetri<sup>®</sup>, durch eine Abfrage des ABDA-Artikelstamms (Stand: 01.11.2018) festgestellt. Der Herstellerabgabepreis für Ilumetri<sup>®</sup> entspricht dem zur Markteinführung gemeldeten Herstellerabgabepreis. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet ([www.gesetze-im-internet.de](http://www.gesetze-im-internet.de)) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe sowie auf die aktuelle Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (Stand: 4. Quartal 2018) abgestellt.

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

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Statistisches Bundesamt (2018): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit-Körpermaße der Bevölkerung 2017. [Zugriff: 20.08.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?blob=publicationFile>.
2. AbbVie Deutschland GmbH (2003): Adalimumab (Humira<sup>®</sup> 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze / Humira<sup>®</sup> 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen); Fachinformation. Stand: 04/2018 [Zugriff: 31.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Biogen GmbH (1994): Fumaderm<sup>®</sup> initial / Fumaderm<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: 02/2018 [Zugriff: 08.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Hexal AG (1990): Methotrexat (MTX Hexal<sup>®</sup> 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg Tabletten); Fachinformation. Stand: 03/2018 [Zugriff: 31.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Janssen-Cilag International NV (2009): Ustekinumab (STELARA<sup>®</sup> 45 mg/90 mg Injektionslösung, STELARA<sup>®</sup> 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze); Fachinformation. Stand: 09/2017 [Zugriff: 31.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

6. MSD (1999): Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 04/2018 [Zugriff: 08.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Novartis Pharma GmbH (1997): Ciclosporin (Sandimmun® Optoral Weichkapseln); Fachinformation. Stand: 07/2015 [Zugriff: 31.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Novartis Pharma GmbH (2015): Cosentyx 150mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 04/2018 [Zugriff: 08.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Pfizer Pharma GmbH (2000): Etanercept (Enbrel® 50 mg Fertigspritze); Fachinformation. Stand: 03/2017 [Zugriff: 31.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Samsung Bioepis UK Limited (2016): Etanercept (Benepali® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Benepali® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen); Fachinformation. Stand: 02/2018 [Zugriff: 31.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Sandoz GmbH (2017): Etanercept (Erelzi® 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Erelzi®50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Erelzi® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen); Fachinformation. Stand: 05/2018 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Ammiral S. A. (2018): Ilumetri® 100 mg - Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 09/2018 [Zugriff: 10.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Hexal AG (2009): MTX HEXAL 20 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 05/2018 [Zugriff: 07.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Samsung Bioepis UK Limited (2017): Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 07/2018 [Zugriff: 07.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. (2017): S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. (28.08.2018)
16. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2016): Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der redaktionellen Fassung vom 30. September 2016. [Zugriff: 31.07.2018]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertr\\_aege/apotheken/AM\\_20160930\\_Rahmenvertrag\\_129\\_Absatz-2\\_SGB-V.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/apotheken/AM_20160930_Rahmenvertrag_129_Absatz-2_SGB-V.pdf).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Guselkumab. [Zugriff: 21.08.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3315/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Guselkumab\\_D-330\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3315/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_BAnz.pdf).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 – Ixekizumab vom 17. August 2017. [Zugriff: 26.09.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_D-275\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf).
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2018): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 4. Quartal 2018. [Zugriff: 02.11.2018]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_4\\_Quartal\\_2018.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2018.pdf).
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit



- neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab vom 27. November 2015. [Zugriff: 17.08.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_2015-06-01-D167\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf).
21. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und Deutscher Apothekerverband (DAV) (2009): Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. [Zugriff: 21.08.2018]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101\\_Hilfstaxe\\_11521.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf).
  22. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und Deutscher Apothekerverband (DAV) (2015): Anlage 3 zur Hilfstaxe - Preisbildung für parenterale Lösungen - Änderungsfassung mit Stand 01.Oktober 2015. [Zugriff: 21.08.2018]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage\\_3\\_der\\_Hilfstaxe\\_Stand\\_01102015.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf).
  23. PsoBest (2018): Aktuelle Einschlusszahlen Stand: 10/2018. [Zugriff: 12.10.2018]. URL: <https://www.psobest.de/einschlusszahlen/>.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

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

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

Ilumetri ist zur Anwendung unter Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Plaque-Psoriasis verfügt.

#### **Dosierung**

Die empfohlene Dosis von Ilumetri beträgt 100 mg mittels subkutaner Injektion und wird in den Wochen 0 und 4 sowie danach alle 12 Wochen verabreicht. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen (z. B. hohe Krankheitslast, Körpergewicht  $\geq 90$  kg) könnten 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen.

Bei Patienten, die nach 28 Behandlungswochen kein Ansprechen zeigen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit nur partiellem Ansprechen zu Beginn kann es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 28 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

#### **Ältere Patienten**

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### **Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion**

Ilumetri wurde in diesen Patientenpopulationen nicht untersucht. Es können daher keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

#### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ilumetri bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### **Art der Anwendung**

Ilumetri wird als subkutane Injektion verabreicht. Die Injektionsstellen sollten variiert werden. Ilumetri sollte nicht in von Plaque-Psoriasis betroffene oder schmerzempfindliche, geprellte, rote, harte, dicke oder schuppige Hautbereiche injiziert werden. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden. Jede Fertigspritze ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Es wird die gesamte Menge an Tildrakizumab entsprechend der in der Packungsbeilage enthaltenen

Gebrauchsanleitung injiziert. Nach einer sachgemäßen Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten Ilumetri selbst injizieren, wenn ein Arzt dies für angebracht hält. Der Arzt sollte jedoch entsprechende medizinische Nachkontrollen der Patienten sicherstellen. Die Patienten sind anzuweisen, die gesamte Menge an Ilumetri gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage zu injizieren.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante aktive Infektionen, z. B. aktive Tuberkulose.

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

#### ***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit von Biologika zu verbessern, müssen Bezeichnung und Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### ***Infektionen***

Ilumetri hat das Potenzial zur Erhöhung des Infektionsrisikos. Bei Patienten mit einer chronischen Infektion, einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte oder einer kürzlich aufgetretenen schweren Infektion soll Ilumetri mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine klinisch relevante chronische oder akute Infektion hinweisen. Sollte es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommen, ist der Patient engmaschig zu beobachten und Ilumetri sollte bis zum Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

#### ***Untersuchung auf Tuberkulose vor der Behandlung***

Vor Beginn der Behandlung mit Ilumetri sollten Patienten auf eine Infektion mit Tuberkulose untersucht werden. Patienten, die Ilumetri erhalten, müssen während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit einer früheren latenten oder aktiven TB, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Behandlungsbeginn eine Anti-TBTherapie in Erwägung gezogen werden.

#### ***Überempfindlichkeit***

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

#### ***Impfungen***

Vor dem Einleiten der Therapie mit Tildrakizumab sollte die Durchführung aller angebrachten Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfrichtlinien erwogen werden. Nach einer Verabreichung von Lebendimpfstoffen (viral oder bakteriell) wird empfohlen, mindestens 4 Wochen zu warten, bevor die Behandlung mit Tildrakizumab eingeleitet wird. Während und

für mindestens 17 Wochen nach der Behandlung mit Ilumetri sollten die Patienten keine Lebendimpfstoffe erhalten.

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### ***Impfstoffe***

Es liegen keine Daten bezüglich der Impfantwort auf Lebend- oder Totimpfstoffe vor. Lebendimpfstoffe sollen nicht gleichzeitig mit Ilumetri verabreicht werden.

### ***Wechselwirkungen mit Cytochrom P450***

Es ist nicht zu erwarten, dass Begleitmedikamente die Pharmakokinetik von Ilumetri beeinflussen, da Ilumetri durch allgemeine Proteinabbauprozesse ohne Beteiligung von Cytochrom-P450-Enzymen (CYP450-Enzymen) aus dem Körper ausgeschieden und nicht über renale oder hepatische Wege eliminiert wird. Darüber hinaus wirkt sich Ilumetri auch nicht auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Begleitmedikamenten aus, die entweder direkt oder indirekt über CYP450-Enzyme verstoffwechselt werden.

### ***Wechselwirkungen mit anderen Immunsuppressiva oder mit Phototherapie***

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

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 17 Wochen nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Tildrakizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Ilumetri während der Schwangerschaft vermieden werden.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Tildrakizumab in die Muttermilch übergeht. Die verfügbaren toxikologischen Daten von Javaneraffen am postnatalen Tag 28 haben vernachlässigbare Ilumetri-Spiegel in der Milch gezeigt. Beim Menschen können in den ersten Tagen nach der Geburt Antikörper über die Milch auf das Neugeborene übertragen werden. Für diesen kurzen Zeitraum kann ein Risiko für die Neugeborenen/Kinder nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Ilumetri verzichtet werden soll/die Behandlung mit Ilumetri zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

**Fertilität**

Die Wirkung von Ilumetri auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

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

Nicht zutreffend.

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Ilumetri® unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung ergeben sich gemäß EPAR für Ilumetri® [3].

Tabelle 3-16: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz (PV)
Hypersensitivität	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation und im Beipackzettel. Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Zusätzliche PV: Review der Sicherheitsdaten der Langzeit-Extensionsstudie (4 Jahre) Überwachung von Hypersensitivitäten in <i>Post-authorization safety studies</i> (PASS) in europäischen Psoriasis-Registern
Schwere Infektionen	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation und im Beipackzettel. Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Routine PV: Spezifisches ADR ( <i>Adverse Drug Reaction</i> ) Follow-up Zusätzliche PV: Review der Sicherheitsdaten der Langzeit-Extensionsstudie (4 Jahre) Überwachung von schweren Infektionen in PASS in europäischen Psoriasis-Registern Überwachung von schweren Infektionen in der Beobachtungsstudie 3357-4 (USA)
Malignitäten	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation. Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Routine PV: Spezifisches ADR Follow-up für Malignitäten Zusätzliche PV: Review der Sicherheitsdaten der Langzeit-Extensionsstudie (4 Jahre) Überwachung von Malignitäten in PASS in europäischen Psoriasis-Registern Überwachung von Malignitäten in der Beobachtungsstudie 3357-4 (USA)

Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE = <i>Major adverse cardiovascular events</i> )	Da kein erhöhtes Risiko für ein MACE während der klinischen Entwicklung beobachtet wurde, gibt es keine entsprechenden Hinweise in der Fachinformation.  Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Routine PV: Spezifisches ADR Follow-up für MACE Zusätzliche PV: Review der Sicherheitsdaten der Langzeit-Extensionsstudie (4 Jahre) Überwachung von MACE in PASS in europäischen Psoriasis-Registern Überwachung von MACE in der Beobachtungsstudie 3357-4 (USA)
Suizidgedanken und -verhalten (SIB = <i>Suicidal ideation behavior</i> )	Da kein erhöhtes Risiko für Suizidgedanken und -verhalten während der klinischen Entwicklung beobachtet wurde, gibt es keine entsprechenden Hinweise in der Fachinformation.  Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Routine PV: Spezifisches ADR Follow-up für SIB Zusätzliche PV: Review der Sicherheitsdaten der Langzeit-Extensionsstudie (4 Jahre) Überwachung von SIB in PASS in europäischen Psoriasis-Registern
Sicherheit von schwangeren und stillenden Frauen	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation und im Beipackzettel.  Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Routine PV: Spezifisches Follow-up für Schwangerschaften Zusätzliche PV: Überwachung in PASS in europäischen Psoriasis-Registern Studien zur Sicherheit während der Schwangerschaft 3357-2 und 3357-3 (USA) Studie zur Sicherheit während der Schwangerschaft (EU <sup>a</sup> )
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (IBD = <i>Inflammatory Bowel Disease</i> )	Da kein erhöhtes Risiko für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen während der klinischen Entwicklung beobachtet wurde, gibt es keine entsprechenden Hinweise in der Fachinformation.  Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Routine PV: Keine spezifische PV Zusätzliche PV: Review der Sicherheitsdaten der Langzeit-Extensionsstudie (4 Jahre) Überwachung von IBD in PASS in europäischen Psoriasis-Registern
Langzeitsicherheitsprofil	Da kein erhöhtes Risiko für die Langzeitanwendung während der klinischen Entwicklung beobachtet wurde, gibt es keine entsprechenden Hinweise in der Fachinformation.  Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Zusätzliche PV: Review der Sicherheitsdaten der Langzeit-Extensionsstudie (4 Jahre) PASS in europäischen Psoriasis-Registern Beobachtungsstudie 3357-4 (USA)

Gebrauch nach erfolgter Impfung mit Lebendimpfstoff	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation und im Beipackzettel. Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Routine PV: Spezifisches ADR Follow-up für „schwere Infektionen“ enthält Fragen zu Impfungen
Gebrauch bei immunsupprimierten Patienten	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation und im Beipackzettel. Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Routine PV: Spezifisches ADR Follow-up für „schwere Infektionen“ enthält Fragen zum Status des Immunsystems der Patienten und Fragen zur aktuellen und vorherigen Therapie mit immunsupprimierenden Arzneimitteln
Gebrauch bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation. Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Periodische Überprüfung von Sicherheitsberichten von Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Gebrauch bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation. Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Periodische Überprüfung von Sicherheitsberichten von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
*Abhängig von der Durchführbarkeit der Schwangerschafts-Studienergebnisse in den Tildrakizumab-PASS in den europäischen Psoriasis-Registern		

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ilumetri<sup>®</sup>, als die oben genannten.

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

Nicht zutreffend.



### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Almirall S. A. (2018): Ilumetri® 100 mg - Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 09/2018 [Zugriff: 10.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2018): Ilumetri: EPAR - Product Information. [Zugriff: 10.10.2018]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_de.pdf).
3. European Medicines Agency (EMA) (2018): Ilumetri: EPAR - Public Assessment Report. [Zugriff: 10.10.2018]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ilumetri-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ilumetri-epar-public-assessment-report_en.pdf).