Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risankizumab (Skyrizi™)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen

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

Stand: 02.05.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis **1**
Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **7**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 85
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 86
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 89
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation 89
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 94
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 99

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Teilanwendungsgebiete und die jeweilige ZVT für Risankizumab 9
Tabelle 3-2: Herleitung der Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen in Deutschland 28
Tabelle 3-3: Inzidenz der Psoriasis in europäischen Ländern 32
Tabelle 3-4: Fünf-Jahres-Prognose für die Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in Deutschland 33
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 34
Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet A von Risankizumab bei GKV-Versicherten 35
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 36
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 48
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 52
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 54
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 56
Tabelle 3-12: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Fumarsäureester 58
Tabelle 3-13: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Adalimumab 58
Tabelle 3-14: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Ciclosporin 60
Tabelle 3-15: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Ixekizumab Fertigspritzen 62
Tabelle 3-16: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Methotrexat Tabletten 62
Tabelle 3-17: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Methotrexat Fertigspritzen 63
Tabelle 3-18: Bestimmung der Kosten für Phototherapien 65
Tabelle 3-19: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Secukinumab 65
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 67
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 72
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt) 74

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 78
Tabelle 3-24: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Risankizumab 80
Tabelle 3-25: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Fumarsäureester 80
Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Adalimumab 80
Tabelle 3-27: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ciclosporin..... 81
Tabelle 3-28: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ixekizumab 81
Tabelle 3-29: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Methotrexat..... 82
Tabelle 3-30: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Methotrexat..... 82
Tabelle 3-31: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Secukinumab 83
Tabelle 3-32: Auflistung von Nebenwirkungen in klinischen Studien 93
Tabelle 3-33: Risk Management Plan 97

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus der chronischen Psoriasis nach S3-Leitlinie. 22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AP	Alkalische Phosphatase
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
BMI	Body Mass Index
CFP-10	Culture filtrate protein 10
DDD	Defined Daily Dose
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESAT	Early secreted antigenic target of 6 kDa
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transferase
GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HAV	Hepatitis A Virus
HBs	Hepatitis B surface
HCV	Hepatitis C Virus
HDL	High Density Lipoprotein
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
NB	Narrow Band
PASI	Psoriasis Area and Severity Index

Abkürzung	**Bedeutung**
p. o.	Per os, oral
PSOR	Psoriasis Susceptibility Region
PsA	Psoriasis Arthritis
PUVA	Psoralen und Ultraviolett-A
s. c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
UV	Ultraviolett
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Risankizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen (1).

Basierend auf der von der Europäischen Kommission zugelassenen Indikation für Risankizumab hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Zielpopulation für die vorliegende Frühe Nutzenbewertung in zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt (Teilanwendungsgebiete A und B), für die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt wurde.

Tabelle 3-1: Teilanwendungsgebiete und die jeweilige ZVT für Risankizumab

Kodierung	Teilanwendungsgebiet[a]	Bezeichnung der ZVT
A	**Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen**	**Fumarsäureester[b] oder Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB[c]-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab**
B	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben	Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

a: Die Indikation für Risankizumab wurde für die Frühe Nutzenbewertung in zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt (Kodierung A bzw. B).
b: zusätzlich zu der vom G-BA festgelegten ZVT
c: Schmalband-UV-B (311 nm)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB: narrow band; UV-B: Ultraviolett B; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der

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

G-BA Beratung 2018-B-013

Die finale Dossierberatung erfolgte am 12.04.2018. Hier bestimmte der G-BA folgende ZVT:

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

1. die für eine systemische Therapie infrage kommen, ist:

   Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (NB[1]-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen“ (2).

Änderung der ZVT durch den G-BA

Im Rahmen einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse wurde AbbVie am 12.09.2018 über eine Änderung der ZVT informiert:

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

1. die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen, ist:

   Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB[1]-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.“ (3)

Teilanwendungsgebiet A: Berücksichtigung von Fumarsäureester

Nach Ansicht von AbbVie sollte Fumarsäureester als ZVT für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen, weiterhin bestehen bleiben. Diese Änderung der ZVT kann weder mit Blick auf die für die Bestimmung der ZVT maßgeblichen gesetzlichen Regelungen – vor allem unter dem Stichwort Versorgungsrealität – noch unter dem Gesichtspunkt des Vertrauensschutzes nachvollzogen werden.

Denn nach der zweimaligen Bestätigung von Fumarsäureester als einer Alternative der ZVT hat AbbVie eine Vergleichsstudie der Evidenzklasse I von Risankizumab gegen Fumarsäureester (Fumaderm®) im Sommer 2017 mit erheblichen finanziellen Investitionen begonnen. Das Design dieser klinischen Studie wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 07.09.2016 mit dem G-BA besprochen. Diese in enger Zusammenarbeit mit dem G-BA

[1] Schmalband-UV-B (311 nm)

gestaltete Studie ist explizit entsprechend den Anforderungen des deutschen Versorgungskontexts aufgesetzt. Ziel dieser Studie war es, den methodischen Anforderungen des AMNOG-Verfahrens gerecht zu werden und direkte Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu generieren.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse hat sich seit dem Beratungsgespräch am 12.04.2018 und dem Beschluss von Guselkumab vom 17.05.2018 nicht geändert. Im Beschluss zu Guselkumab vom 17.05.2018 wurde Fumarsäureester noch als ZVT vom G-BA bestimmt. Die Bestimmung von Fumarsäureester als eine ZVT ist sachgerecht und deckt sich mit dem deutschen Versorgungsalltag. Trotz der bereits erfolgten Nutzenbewertungsbeschlüsse für verschiedene Interleukin-Inhibitoren hat Fumarsäureester laut einer Verordnungsdatenanalyse aus 2018 einen Verordnungsanteil von mindestens 37 % in der Patientengruppe des Teilanwendungsgebiets A (sogenannte First-Line) (4). Gemäß aktuellen Zahlen des deutschen Psoriasis-Registers macht in Teilanwendungsgebiet A Fumarsäureester sogar einen Verordnungsanteil von 54 % aus (5). Zudem entspricht die Behandlung mit Fumarsäureester nach wie vor dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, wie sich der aktuellen S3-Leitlinie zur Plaque-Psoriasis mit dem Stand Oktober 2017 entnehmen lässt.

Nach der Arzneimittelnutzenverordnung ist als ZVT vorzugsweise eine Therapie zu bestimmen, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat (6). Bei der Bestimmung der ZVT kann folglich nicht außer Betracht bleiben, dass Fumarsäureester im hier relevanten Anwendungsgebiet nach wie vor die meist verordnete Therapieoption ist. Bei einem aktuellen Verordnungsanteil von mindestens 37 % (4) in einem der gesetzlichen Vorgabe des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse unterworfenen Markt, lässt sich aus Sicht von AbbVie nicht nachvollziehen, dass eine Behandlung mit Fumarsäureester nicht mehr dem maßgeblichen allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis genügt (7).

Aus Sicht von AbbVie ist vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes insbesondere auch unverständlich, warum die den Versorgungsalltag prägende Standardtherapie mit Fumarsäureester aus dem Korb der ZVT herausgenommen wurde, nicht jedoch die laut einer Verordnungsdatenanalyse aus 2018 seltener verordneten Alternativen Ciclosporin (ca. 6 % der First-Line-Verordnungen) und Methotrexat (ca. 27 % der First-Line-Verordnungen), für die keine bessere Evidenz als für Fumarsäureester vorliegt und die zudem laut Leitlinie weniger für eine Langzeitanwendung geeignet erscheinen als Fumarsäureester (4).

Insgesamt sollte aus Sicht von AbbVie aufgrund der Versorgungsrealität und des Vertrauensschutzes Fumarsäureester weiterhin als ZVT bestehen bleiben.

Es ergäbe sich somit als ZVT für Risankizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen:

Fumarsäureester oder Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab.

Im vorliegenden Dossier erbringt AbbVie den Nachweis des Zusatznutzens

- für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen (Teilanwendungsgebiet A) gegenüber **Fumarsäureester**.

- für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet B) gegenüber **Ustekinumab**.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie" nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1. genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Informationen wurden der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA und der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi™ 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 04/2019) – Risankizumab. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2018-B-013 – Risankizumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis. 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (2018-B-179-z) – Ursprüngliches

Beratungsverfahren 2018-B-013 – Risankizumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis. 2018.

4. IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG. First line use of biologics and conventional systemics in psoriasis treatment - LRX Daten MAT 7/2016 bis 7/2018. Stand: September 2018.
5. Augustin M, Enk A, von Kiedrowski R, Körber A, Maaßen D, Mrowietz U, et al. Einsatz von Systemtherapeutika und Biologika in der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris. PsoNet Magazin. 2017;4 (Supplemental 1):1-28.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). BGBl I S 2324. 2010. Verfügbar unter: http://bundesrecht.juris.de/am-nutzenv/. [Zugriff am: 15.02.2019]
7. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 2 Leistungen. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/__2.html. [Zugriff am: 15.02.2019]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschreibung der Psoriasis

Bei Psoriasis handelt es sich um eine systemische, chronisch-entzündliche Erkrankung, die sich an der Haut durch klar abgegrenzte, erhabene erythematöse Plaques mit silbrig glänzender Schuppung manifestiert. Diese Plaques finden sich häufig auf der Kopfhaut, den Streckseiten der Extremitäten (an den Ellbogen und Knien), am Rücken (Lumbosakralbereich) und in den Körperfalten (Prädilektionsstellen der Psoriasis) (1). Der Krankheitsverlauf der Psoriasis ist individuell sehr unterschiedlich. Oft tritt die Erkrankung schubweise auf, sie kann aber auch chronisch-stationär verlaufen (2). Laut Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) ist der Krankheitsverlauf der Psoriasis unvorhersehbar (3).

Es gibt verschiedene Phänotypen der Psoriasis, wobei die Plaque-Psoriasis als häufigste Form einen Anteil von ca. 80 – 90% ausmacht (4-6). Das hier vorliegende Anwendungsgebiet umfasst nur die Plaque-Psoriasis, auch als Psoriasis vulgaris bezeichnet, weshalb im Folgenden nur auf diese Form eingegangen wird. Falls nicht anders angegeben, wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit statt Plaque-Psoriasis oder Psoriasis vulgaris, welche als Synonyme anzusehen sind, der Begriff Psoriasis verwendet.

Ätiologie

Die pathologische Basis der Psoriasis umfasst neben anderen Faktoren ein dysreguliertes Immunsystem. Ein durch einen initialen Auslöser gestarteter Entzündungsprozess induziert die Hyperproliferation, vorzeitige Reifung und unvollständige Verhornung von Keratinozyten, was in Verdickung (Induration) und Schuppung (Desquamation) der Haut resultiert. Außerdem kommt es zu einer allgemeinen Umstrukturierung der Haut, wodurch eine erhöhte Anzahl an Kapillaren die Oberfläche der Haut erreicht. Dies führt zu einer Rötung der Haut (Erythem). An diesem Entzündungsprozess sind vorrangig dendritische Zellen, Makrophagen und T-Zellen beteiligt (4).

Zunächst werden bei der Entstehung der Psoriasis Zellen des angeborenen Immunsystems, z. B. sogenannte plasmazytoide dendritische Zellen, durch eine Kombination von intrinsischen und extrinsischen Faktoren aktiviert. Diese produzieren anschließend das Zytokin Interferon-α, was zu einer Aktivierung myeloider dendritischer Zellen führt. Aktivierte dendritische Zellen

wandern daraufhin zu Lymphknoten und induzieren dort u. a. durch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (Interleukin-12 [IL-12] und Interleukin 23 [IL-23]) die Differenzierung naiver T-Zellen zu Effektorzellen, wie T-Helferzellen vom Typ 17 oder 1 (Th17- bzw. Th1-Zellen). Die Effektorzellen wandern ins Hautgewebe und sezernieren nun ihrerseits Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) oder IL-17, welche die Aktivierung und Proliferation von Keratinozyten stimulieren. Die Produktion von Chemokinen, Zytokinen und antimikrobiellen Peptiden durch Keratinozyten führt zur Rekrutierung und anhaltender Aktivierung weiterer Zelltypen, wodurch es zu einer Verstärkungsschleife kommt, die einen chronischen Entzündungsprozess induziert (4, 7).

Komorbidität

Mit dem Auftreten von Psoriasis sind verschiedene Begleiterkrankungen, wie z. B. Psoriasis-Arthritis (PsA), kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Morbus Crohn, Depressionen oder Nierenerkrankungen, häufig zu beobachten. Einige dieser Erkrankungen sind mit dem Schweregrad der Psoriasis assoziiert, so treten vor allem bei den mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis häufig Begleiterkrankungen auf (3, 8-11).

Die PsA stellt eine der häufigsten Begleiterkrankungen dar. Etwa 15 – 30 % der Psoriasis-Patienten entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung eine PsA (12, 13).

Psoriasis-Patienten weisen außerdem eine erhöhte Mortalitätsrate auf. Vor allem die schwere Form der Psoriasis ist ein Risikofaktor für Myokardinfarkte, wobei die Prognose nach einem Myokardinfarkt für Psoriasis-Patienten schlechter zu sein scheint als für nicht von Psoriasis betroffene Patienten, die einen Myokardinfarkt erleiden (9). Generell identifizierten zahlreiche epidemiologische Studien Psoriasis als einen Risikofaktor für einen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall und für Todesfälle bedingt durch Herzerkrankungen (9).

Schweregrade

Obwohl etablierte Scores zur Bestimmung der Schwere der Erkrankung vorliegen, gibt es keine eindeutige Definition, die die Einteilung der Psoriasis in verschiedene Schweregrade erlaubt (5). Neben den Scores, die den Anteil der beteiligten Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA), die Schwere der Ausprägung (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), oder auch die Lebensqualität (z .B. Dermatology Life Quality Index, DLQI) beurteilen, sollten individuell auch die Lokalisation am Körper sowie Juckreiz und die Krankheitslast in die Bewertung der Krankheitsschwere miteinbezogen werden (5).

Der BSA bildet den geschätzten Prozentsatz der von Psoriasis betroffenen Körperoberfläche ab. Die Handinnenfläche gilt hierbei als Maß, da sie ca. 1 % der Körperoberfläche darstellt (14).

Der PASI bezieht neben dem Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche auch die Schwere der Symptome Erythem, Infiltration und Schuppung auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Ausprägung) mit ein. Der Prozentsatz der betroffenen Körperoberfläche wird auf eine Skala von 0 – 6 übertragen. Das Ausmaß und die Schwere der Erkrankung werden separat für die vier verschiedenen Körperregionen Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten berechnet. Insgesamt kann sich ein maximaler PASI von 72 Punkten ergeben, wobei höhere

Werte eine schwerwiegendere Erkrankung bedeuten (14). Eine Reduzierung des PASI bedeutet somit einen Rückgang der Symptome. Die Responderraten PASI 50, PASI 75, PASI 90 oder PASI 100 drücken eine prozentuale Verbesserung um 50, 75, 90 oder 100 % des Ausgangwertes aus. Als klinisch und für den Patienten relevant wird ein Rückgang des PASI um mindestens 75 % (PASI 75) betrachtet (5).

Der praxisnahe Behandlungspfad zur Psoriasis betont bei der Beurteilung der Schwere der Erkrankung die besondere Rolle der Lebensqualität, wodurch auch patientenindividuelle Symptome wie Juckreiz, Brennen oder Schmerzen oder besondere Lokalisationen wie die Kopfhaut oder der Genitalbereich abgebildet werden können (11). Zur Bestimmung der Lebensqualität dienen verschiedene Fragebögen, wobei der DLQI der derzeit am meisten genutzte Fragebogen ist (3). Hier wird die krankheitsspezifische Lebensqualität des Patienten mittels zehn Fragen, die Bereiche wie Symptome, Freizeit, Arbeit, Beziehungen oder Behandlung abdecken, ermittelt (5, 15, 16). Neben der Ermittlung des PASI, BSA oder DLQI gilt es, das Ansprechen auf Therapien, die Notwendigkeit bisheriger stationärer und rehabilitativer Maßnahmen sowie die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Therapie zu berücksichtigen (5, 11).

Generell werden die milde und die mittelschwere bis schwere Form der Psoriasis voneinander abgegrenzt. Im Rahmen eines europäischen Konsensuspapiers wurde die milde Form über einen BSA ≤ 10, PASI ≤ 10 und DLQI ≤ 10 und die mittelschwere bis schwere Form beim Vorliegen eines (BSA > 10 oder PASI > 10) und DLQI > 10 definiert (15). Zwar kann diese Klassifikation nicht als allgemeingültig angenommen werden, die Empfehlungen in den Leitlinien zur Therapie der Psoriasis orientieren sich jedoch an diesen Werten. Zudem haben sich PASI und BSA mittlerweile als Instrumente zur verlässlichen Einschätzung des Schweregrads, insbesondere für mittelschwere bis schwere Formen, etabliert (5). Eine Unterscheidung zwischen der mittelschweren und schweren Form wird bei der Wahl der Therapie nicht vorgenommen (2, 5), allerdings wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) eine „operative“ Definition vorgeschlagen. Demnach handelt es sich ab einem BSA > 20 % oder einem PASI > 20 um die schwere Form der Psoriasis (17).

Abschließend ist zu sagen, dass der Schweregrad der Psoriasis generell nicht allein mittels der hier beschriebenen Scores ermittelt werden sollte. Die Komplexität der Erkrankung, der individuelle Verlauf, die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten sowie die oben genannten Faktoren sollten ebenso berücksichtigt werden, sodass ein patientenindividuelles Vorgehen im Behandlungsalltag angeraten ist. Allerdings eignen sich PASI oder BSA zur objektiven Beurteilung und können in den Behandlungsalltag integriert werden. Laut S3-Leitlinie wird außerdem empfohlen, neben den objektiven Messinstrumenten PASI und BSA die Beurteilung der Lebensqualität hinzuzuziehen.

Diagnose

In der Regel erfolgt die Diagnose der Psoriasis über die klinische Diagnostik. Hierbei betrachtet der Dermatologe die Haut, Kopfhaut und die Nägel des Patienten. Aufgrund der Relevanz einer

genetischen Prädisposition für die Entstehung der Erkrankung wird zudem die Familienhistorie des Patienten analysiert. Zur Sicherung der Diagnose werden verschiedene Psoriasis-Phänomene überprüft. So lassen sich im Falle einer Psoriasis die Schuppen leicht abkratzen, was dem abgeschabten Wachs einer Kerze ähnelt (Kerzentropfphänomen). Nach dem Abkratzen der Schuppen tritt ein glänzendes Häutchen unter den Schuppen hervor. Kratzt man nun weiter, entstehen punktförmige Blutungen (Auspitz-Phänomen). Obwohl die Diagnosestellung meist eindeutig ist, kann im Zweifel oder zur Sicherung der Diagnose eine Biopsie erfolgen (18). Außerdem können Hautinfektionen durch Pilze ein ähnliches Hautbild und Symptome hervorrufen, weshalb diese ausgeschlossen werden sollten (19).

Symptome – Klinische Manifestation

Die Psoriasis zeigt sich auf der Haut durch klar abgegrenzte, erhabene erythematöse Plaques mit silbrig glänzender Schuppung. Diese Plaques finden sich häufig auf der Kopfhaut, den Streckseiten der Extremitäten (an den Ellbogen und Knien), am Rücken (Lumbosakralbereich) und in den Körperfalten. Zu den am häufigsten genannten Symptomen der Psoriasis gehören Juckreiz, Schmerzen, Schuppung der Haut, Schwellung, Hautrötung, Brennen und Blutung (3).

Circa 60 – 97 % der Psoriasis-Patienten leiden an Juckreiz (20, 21). Meistens ist dieser auf die betroffenen Läsionen begrenzt, jedoch berichten etwa 20 – 30 % der Patienten, dass auch die nicht psoriatische Haut betroffen ist. Viele Patienten empfinden den Juckreiz als das belastendste Symptom der Psoriasis. Eine Analyse im Rahmen des nationalen Programms zur Gesundheitsversorgung der Psoriasis in Deutschland ergab, dass sich etwa 76 % der Patienten wünschen, frei von Juckreiz so sein (22). Dies zeigt sich auch in einer verminderten Lebensqualität bei von Juckreiz betroffenen Patienten, wobei eine höhere Intensität des Juckreizes mit einer Verschlechterung der Lebensqualität korreliert (21, 23-25).

Außerdem kann die Erkrankung mit Schmerzen an den betroffenen Hautstellen einhergehen (3). In zwei Studien, die explizit Hautschmerzen bei Psoriasis-Patienten untersuchten, gaben etwa 40 % der Patienten an, unter Hautschmerzen zu leiden. Bei den betroffenen Patienten lag meistens eine schwere Form der Psoriasis vor (26, 27).

Eine deutschlandweite Studie in dermatologischen Praxen und Kliniken ergab, dass sich bei ca. 40 % der Patienten die Erkrankung auch durch eine Beteiligung der Nägel manifestiert (28). Hierbei sind meist das Nagelbett, die Nagelmatrix oder der Nagelfalz betroffen. Symptome sind u. a. Tüpfelnägel, Ölflecken, Krümelnägel oder Splinterhämorrhagien (29, 30). Die von Nagelpsoriasis betroffenen Patienten sind größtenteils bereits länger an Psoriasis erkrankt, weisen einen höheren PASI und BSA auf und sind somit auch stärker von der Erkrankung betroffen (28). Dies spiegelt sich auch in einer stärker beeinträchtigten Lebensqualität wider (28, 29). Bei ca. 50 – 80% der Psoriasis-Patienten ist auch die Kopfhaut von der Psoriasis betroffen (31). Eine palmoplantare Beteiligung liegt bei ca. 20 – 30 % der Patienten vor (32, 33).

Auswirkungen auf die Lebensqualität

Psoriasis-Patienten weisen eine erheblich verminderte Lebensqualität auf. Dabei haben verschiedenste Faktoren wie der Schweregrad, das Alter, die betroffenen Körperstellen oder

das Auftreten von Komorbiditäten einen Einfluss auf die Lebensqualität (3). Auch die Lokalisation der Psoriasis spielt bei der Beeinträchtigung der Lebensqualität eine Rolle. Patienten, bei denen die Psoriasis an gut sichtbaren Stellen wie auf der Kopfhaut, im Gesicht, an den Händen oder Nägeln auftritt, empfinden diese als besonders belastend (34, 35). Begleiten die Psoriasis noch weitere Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes oder Schlafstörungen, ist die Lebensqualität noch weiter eingeschränkt (36). In einer europaweiten, fragebogenbasierten Umfrage berichteten 77 % der Patienten, dass sie die Psoriasis als Problem empfinden, wobei den Patienten vor allem der Einfluss auf tägliche Aktivitäten wie die Wahl der Kleidung, Sport oder Schlafgewohnheiten zu schaffen machte. Mit der Schwere der Erkrankung nahm auch der Einfluss auf die Lebensqualität zu (37). In Übereinstimmung damit nahm die Lebensqualität bei Patienten, die nach einer erfolgreichen Therapie ein nahezu erscheinungsfreies Hautbild aufweisen, erheblich zu. Je besser das klinische Ansprechen auf eine Therapie war, umso deutlicher verbesserte sich die Lebensqualität der Patienten (9).

Eine weitere Studie bestätigte die hohe Prävalenz psychosozialer Probleme unter Psoriasis-Patienten (38). Scham, Wut, Besorgnis, Schwierigkeiten bei täglichen Aktivitäten und im Sozialleben waren die meist berichteten Probleme. All diese Probleme korrelierten mit der Schwere der Erkrankung; Scham und Besorgnis traten dabei häufiger bei Frauen als bei Männern auf (38).

Zusätzlich belastet die soziale Stigmatisierung infolge der sichtbaren Plaques weiterhin die Patienten, sowohl im Privatleben wie bei zwischenmenschlichen oder sexuellen Beziehungen als auch am Arbeitsplatz (39-41). Dies kann dazu führen, dass Patienten öffentliche Plätze oder zwischenmenschliche Situationen vermeiden, was wiederum in einer weiter verminderten Lebensqualität resultiert (34). Im Arbeitsleben berichten Patienten von Schwierigkeiten ein Beschäftigungsverhältnis zu finden. Außerdem weisen sie mehr Fehltage und eine reduzierte Produktivität auf (34, 40, 41).

Insgesamt ist die Lebensqualität von Psoriasis-Patienten vergleichbar eingeschränkt wie bei Patienten, die z. B. unter Krebserkrankungen, Arthritis, Diabetes, Depressionen oder Herzerkrankungen leiden (40, 42).

Auch die WHO erklärte 2014 während ihrer 67. Vollversammlung, dass es sich bei der Psoriasis um eine chronische, schmerzhafte, entstellende, behindernde, nicht heilbare Erkrankung handelt, bei der die betroffenen Patienten zusätzlich unter einer sozialen und beruflichen Stigmatisierung und Diskriminierung leiden. Des Weiteren fördert die WHO alle Anstrengungen, die die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit auf diese Erkrankung lenkt, die weitergehende Forschung anregt und den Zugang zu Behandlungen ermöglicht (43).

Psoriasis als multifaktorielle Erkrankung – Risikofaktoren

Die Psoriasis ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung mit einer zentralen Rolle des Immunsystems. Neben extrinsischen Umweltfaktoren spielt auch eine genetische Prädisposition bei der Entstehung der Psoriasis eine Rolle.

Multiple Faktoren wie Verletzungen oder Trauma, Infektionen, Stress oder Arzneimittel gelten als Triggerfaktoren für Psoriasis (4, 7). Aber auch Übergewicht konnte als Risikofaktor für die Entstehung der Psoriasis identifiziert werden (44). Übergewichtige Patienten weisen ein zweifach erhöhtes Risiko für Psoriasis auf und zudem besteht eine positive Korrelation zwischen Übergewicht und der Schwere der Erkrankung (45). Es wird angenommen, dass die erhöhte Produktion proinflammatorischer Zytokine durch Adipozyten die vorhandene Erkrankung verschlimmert oder zur Entstehung beitragen kann. So beobachtete man erhöhte IL-23- und IL-17-Spiegel bei übergewichtigen Frauen (45). Außerdem ist Übergewicht mit einer reduzierten Wirksamkeit der Psoriasis-Behandlung assoziiert. Verlieren Patienten hingegen an Gewicht, verbesserte sich das klinische Erscheinungsbild der Psoriasis (45).

Des Weiteren gilt Rauchen als ein Risikofaktor für Psoriasis (3). In einer umfangreichen Meta-Analyse von 25 Beobachtungsstudien wurde eine Assoziation zwischen der Psoriasis-Erkrankung und dem aktuellen Raucherstatus festgestellt (46). Es wird auch ein möglicher Zusammenhang zwischen Ausmaß und Dauer des Rauchens und der Erkrankung diskutiert (46, 47). Verschiedene pathophysiologische Mechanismen werden für einen Einfluss des Rauchens auf die Psoriasis vermutet. Der durch das Rauchen verursachte oxidative Stress und die Entstehung freier Radikale könnten mit Signalwegen, die bei der Entstehung der Psoriasis eine Rolle spielen, interferieren und somit zur Entstehung der Psoriasis beitragen. Nikotin kann außerdem die Expression proinflammatorischer Zytokine wie z. B. IL-12 oder TNF erhöhen, welche eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Psoriasis spielen (47, 48).

Alkohol steht im Verdacht, die Entstehung von Psoriasis zu triggern, da eine positive Korrelation zwischen schwerem Alkoholkonsum und der Initiation von Psoriasis beobachtet wurde (48). Die Metaboliten von Alkohol könnten die Expression von zytokinassoziierten Faktoren beeinflussen. Außerdem wird angenommen, dass Alkoholkonsum sich auf die epidermale Hyperproliferation der Keratinozyten auswirkt (48). Stress spielt ebenso eine wichtige Rolle in der Entstehung und Verschlimmerung der Erkrankung. Die mit Stress einhergehenden reduzierten Kortisol- und erhöhten Ephinephrinspiegel führen zu einer veränderten Hautbarrierefunktion und der Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Problematisch ist außerdem, dass die Patienten durch die Erkrankung selbst unter erhöhtem Stress leiden, was weiterhin zur Erhaltung und Verschlimmerung der Psoriasis führen kann (48, 49).

Neben Umweltfaktoren gibt es aber auch genetische Risikofaktoren, die zur Entstehung der Psoriasis beitragen. Mittels populationsgenetischer Studien wurden verschiedene Chromosomenabschnitte (sogenannte Psoriasis-Suszeptibilität-Loci, PSORS) identifiziert, die mit der Entwicklung der Psoriasis korrelieren. Bisher wurden 13 solcher PSORS definiert, wovon PSORS1 den größten Anteil an der Vererbung der Erkrankung hat. Diese PSORS beinhalten viele Gene, die mit der Pathogenese der Psoriasis assoziiert sind, wie z. B. Gene, die die Differenzierung von Th1- oder Th17-Zellen oder die Proliferation von Keratinozyten betreffen (48). Durch genomweite Assoziationsstudien wurden weitere 50 Regionen, die mit erhöhtem Psoriasis-Risiko einhergehen, identifiziert. Ein Großteil dieser Regionen spielt eine

Rolle im Immunsystem und ist z. B. in die Antigen-Präsentation, die IL-12/IL-23-Achse oder die angeborene Immunität involviert (50). Neben der genetischen Komponente werden auch epigenetische Mechanismen als Risikofaktoren für Psoriasis gehandelt. In Studien mit eineiigen Zwillingen wurde eine Konkordanzrate zwischen 36 – 64 % beobachtet, so dass vermutet wird, dass auch epigenetische Faktoren zur Entstehung der Psoriasis beitragen können (48).

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Insgesamt ist die Prävalenz bei Männern etwas höher als bei Frauen, allerdings sind bis zum Alter von 29 Jahren etwas mehr Frauen als Männer von Psoriasis betroffen (51).

Während über alle Schweregrade hinweg 57,8 % Männer und 42,2 % Frauen sind, zeigt sich eine deutlichere Verschiebung der Verhältnisse hinsichtlich der Geschlechter bei den höheren Schweregraden. So sind bei der mittelschweren Form 61,3 % und bei schweren Formen 67,7 % der Patienten männlich (52).

Eine Analyse des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest aus dem Jahr 2017 ergab, dass sich der Großteil der Patienten (65,7 %) in der Altersgruppe der 35- bis 64-Jährigen befindet, gefolgt von 21,4 % der Patienten in der Gruppe der 18- bis 34-Jährigen (53).

Definition der Zielpopulation

Mit Risankizumab steht eine neue Option für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen, zur Verfügung (Teilanwendungsgebiet A).

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.

Therapieziele der Psoriasis-Behandlung

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine chronische Erkrankung, für die derzeit keine Heilung möglich ist.

Therapieziele bzw. Mindestziele werden definiert, um den Behandlungserfolg der Therapie einzuordnen und gegebenenfalls die Therapie durch eine Dosissteigerung, einen Therapiewechsel oder Einleiten einer Kombinationstherapie anzupassen. Der Therapieerfolg wird anhand der prozentualen Reduktion des PASI gemessen. Als Mindestziel gilt eine 75 %ige Reduktion des Ausgangswerts gemessen am PASI (PASI 75). Das Zielkriterium PASI 75 wurde in klinischen Studien meist als primärer Endpunkt nach einer Behandlungsdauer von zehn bis 16 Wochen ermittelt und korreliert mit einer verbesserten Lebensqualität dieser Patienten (5).

Grundsätzlich sollte das Ziel der Therapie jedoch die vollständige Erscheinungsfreiheit (PASI 100 bzw. ein absoluter PASI von 0), d. h. die komplette Abwesenheit von Symptomen, sein (5). Selbst bei Patienten mit nahezu symptomfreier Haut besteht im Vergleich zu Patienten mit vollständig symptomfreier Haut noch eine Beeinträchtigung der Lebensqualität gemessen am DLQI (54). Allerdings hat sich im bisherigen Behandlungsalltag herausgestellt, dass dies mit den aktuell verfügbaren Therapien nicht bei allen Patienten erreicht werden kann. Dementsprechend hat sich stattdessen das Erreichen eines PASI 75 als Therapieziel im Behandlungsalltag etabliert.

Durch neue, wirksamere Therapieoptionen wird allerdings bei einer Mehrzahl der Patienten auch ein PASI 90 erreicht, weshalb dieser Endpunkt als Therapieziel diskutiert wird (5, 55, 56). Auch die EMA beschreibt in ihrer Leitlinie zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln in der Indikation Psoriasis, dass die beste Evidenz zur Wirksamkeit anhand des PASI 90-Ansprechens gewonnen werden kann (17). Zudem konnte gezeigt werden, dass mit Erreichen eines PASI 90 auch eine erheblich verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu einem PASI 75 einhergeht (56). Auch ein absoluter PASI < 3 wird aktuell als mögliches Therapieziel diskutiert (5).

Neben der prozentualen Reduktion des PASI gelten außerdem der schnelle Wirkeintritt und die Verbesserung der Lebensqualität als wichtige Therapieziele in der Behandlung der Psoriasis (57). Die Verbesserung der Lebensqualität korreliert hierbei mit der Verbesserung des PASI (58). Dabei sind auch die Sicherheit und gute Verträglichkeit der Therapie bedeutsam für den Patienten.

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten der Psoriasis/Therapeutischer Bedarf

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten der Psoriasis

Für die Indikation der Psoriasis stehen in Deutschland neben topischen Therapien und Phototherapien auch verschiedene systemische Therapien zur Verfügung (siehe Abbildung 1). Je nach Schweregrad der Psoriasis werden unterschiedliche Therapieoptionen angewendet. Während bei der leichten Form auf eine topische Behandlung zurückgegriffen wird, sind bei den mittelschweren bis schweren Formen Phototherapien bzw. systemische Therapien angezeigt. Gegebenenfalls kann unterstützend zur systemischen Therapie auch eine topische Therapie eingesetzt werden (5). Basistherapeutika (wirkstofffreie Salbengrundlagen oder topische Zubereitungen von Harnstoff und Salicylsäure) stellen in der begleitenden Behandlung aller akuten Psoriasis-Schweregrade sowie in der Intervalltherapie einen international anerkannten Therapiestandard dar. Jedoch liegt lediglich eine geringe Anzahl guter klinischer Studien vor, in denen ihre Wirksamkeit unter kontrollierten, vergleichenden Bedingungen geprüft wurde (5).

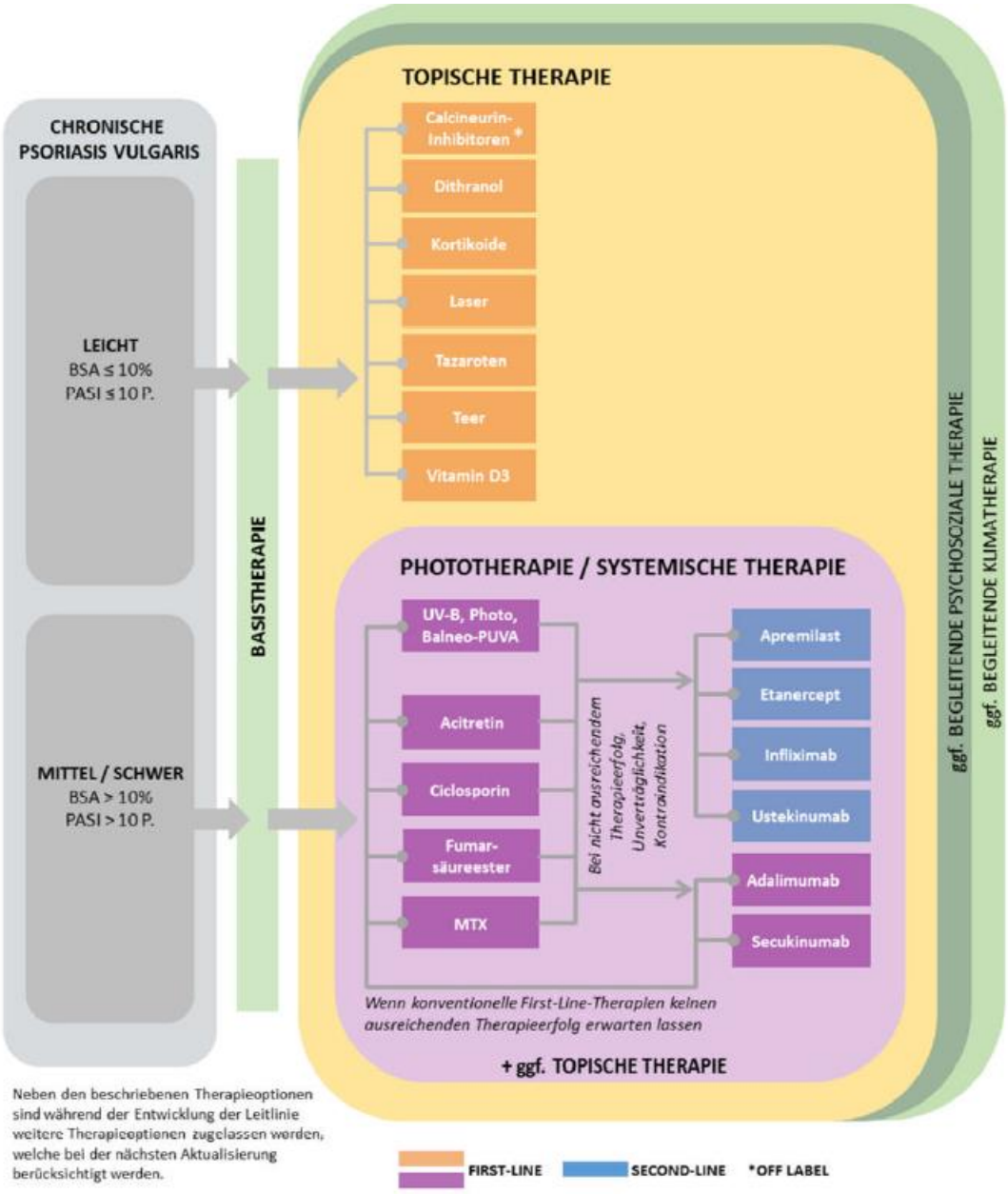

Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus der chronischen Psoriasis nach S3-Leitlinie.

BSA: Body Surface Area; MTX: Methotrexat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A; UV: Ultraviolett.
Quelle: (5)

Topische Therapie

Die topische Anwendung verschiedener Arzneimittel wird laut S3-Leitlinie bei der leichten Psoriasis empfohlen und kann gegebenenfalls begleitend bei mittelschweren bis schweren Formen eingesetzt werden. Da topische Therapien nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung sind, wird hier nicht näher auf diese Therapien eingegangen (5).

Phototherapie

Phototherapien stehen zur Erstlinientherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis zur Verfügung. Hierfür wird Licht verschiedener Spektren im Ultraviolett (UV)-A- oder UV-B-Wellenlängenbereich eingesetzt. UV-A-Strahlung kann in Kombination mit photosensibilisierenden Psoralenen (Psoralen plus UV-A, PUVA) entweder systemisch als Photochemotherapie oder lokal – als Bade- bzw. Creme-PUVA – angewendet werden. Methoxsalen ist jedoch in Deutschland außer Vertrieb gesetzt worden und daher nicht mehr als Therapie für Psoriasis-Patienten verfügbar. Während bei der Photochemotherapie UV-A-Licht (315 – 400 nm) verwendet wird, kann der Einsatz von UV-B-Licht entweder als breites Spektrum (290 – 320 nm) oder Schmalspektrum-UV-B-Therapie (311 nm) erfolgen (59, 60).

Systemische Therapie

Systemische Therapien werden in konventionelle und biologische Therapien eingeteilt, wobei die Photochemotherapie eine Sonderrolle einnimmt. Patienten, die bereits mit einer Photochemotherapie behandelt wurden, gelten nicht mehr als systemtherapienaive Patienten (61). Für die Erstlinientherapie der mittelschweren und schweren Psoriasis empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie neben phototherapeutischen und photochemotherapeutischen Verfahren die Anwendung der konventionellen Systemtherapeutika Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat. Die Biologika Secukinumab und Adalimumab sind zwar zur Erstlinientherapie zugelassen, werden aber gemäß Leitlinie nur empfohlen, wenn konventionelle systemische Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen (5, 62, 63). Generell zugelassen für die Erstlinientherapie sind außerdem die Biologika Ixekizumab, Brodalumab, Guselkumab, Certolizumab pegol und Tildrakizumab (64-68). Hingegen sind Apremilast sowie die Biologika Etanercept, Infliximab und Ustekinumab nur für Patienten zugelassen, die auf eine andere systemische Therapie nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben und werden auch von der S3-Leitlinie für die Zweitlinie empfohlen (5, 69-72). Etanercept zeigte sich in klinischen Studien anderen Biologika bei der Wirksamkeit unterlegen und wird daher nur mit Einschränkungen empfohlen (5, 73). Grundsätzlich sind konventionelle systemische Therapien die erste Wahl für die systemische Behandlung der mittelschweren und schweren Psoriasis, wobei Ciclosporin und Methotrexat nur für die Behandlung der schweren Form zugelassen sind.

Medizinische Unterversorgung

Da es sich bei der Psoriasis um eine chronische, nicht heilbare Erkrankung handelt, muss von einer lebenslangen Behandlung ausgegangen werden. Durch Untersuchungen zur Behandlungsqualität in Deutschland stellte sich heraus, dass auch unter regelmäßig von Dermatologen behandelten Patienten eine hohe Krankheitslast und deutlich eingeschränkte Lebensqualität besteht (5). Es ist somit von einer Unterversorgung der Patienten in Deutschland auszugehen (5). Eine kleine Umfrage unter Dermatologen zeigte Unsicherheiten in der Verordnung systemischer Therapien. Ein Großteil der Befragten ging aufgrund dieser Unsicherheiten von einer Unterversorgung der Patienten mit systemischen Therapien aus (5). So konnte eine Untersuchung von Nast et al. aus dem Jahr 2008 bestätigen, dass ein Großteil der Psoriasis-Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Form unterversorgt ist. Trotz der

Empfehlung in der Leitlinie, für diese Schweregrade eine systemische Therapie einzuleiten, werden im Versorgungsalltag nur ca. 30 % dieser Patienten auch systemisch behandelt (74). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass selbst von Patienten, die an einer schweren Psoriasis (PASI >20) leiden, lediglich ca. 45 % eine systemische Therapie erhalten hatten (52). Weiterhin werden viele Patienten, auch wenn die Therapieziele nicht erreicht werden, nur mit konventionellen systemischen Therapien behandelt, obwohl dann eine Behandlung mit Biologika angezeigt wäre (75).

Limitationen der verfügbaren Therapieoptionen

Generell stehen zur Behandlung der Psoriasis drei Therapiearten zur Verfügung. Zum einen topische Therapien, zum anderen Phototherapien und die Gruppe der systemischen Therapien, wobei diese wiederum in konventionelle und biologische Therapien und die Therapie mit Apremilast unterteilt werden (siehe Absatz „Bisherige Behandlungsmöglichkeiten der Psoriasis“). Bei den meisten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ist eine lebenslange Behandlung erforderlich. Diese kann im Laufe der Zeit mit Unverträglichkeiten einhergehen oder es kann ein Wirkverlust der eingesetzten Therapeutika eintreten. Ferner dürfen manche Therapien nur für eine begrenzte Zeit angewendet werden, da eine Langzeitbehandlung das Risiko für Nierentoxizität, Bluthochdruck oder Hautkrebs erhöht. Darüber hinaus können Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Unzufriedenheit des Patienten oder eine verminderte Lebensqualität auftreten (75). All diese Faktoren können eine Umstellung der Psoriasis-Therapie erforderlich machen.

In der Praxis werden bei Psoriasis-Patienten häufig die Behandlungsziele verfehlt, sei es aufgrund einer nicht erfolgten Therapieumstellung oder der in den folgenden Absätzen dargestellten Limitationen der systemischen Therapien (75-77). Dabei wurde eine effektive Wirkung der Therapie als eines der wichtigsten patientenrelevanten Therapieziele definiert (57). Durch ein Nichterreichen des Behandlungsziels entsteht beim Patienten eine Unzufriedenheit gegenüber der Behandlung, was zu mangelnder Therapieadhärenz führt. Es wird geschätzt, dass ca. 40 % der Patienten die verschriebene Medikation nicht wie vorgesehen einnehmen. Dies erschwert die erfolgreiche Behandlung (78).

Nach wie vor besteht für Psoriasis-Patienten, insbesondere auch bei der Behandlung der Kopfhaut, Nägel oder Hände weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen. Die Lokalisation der Psoriasis in diesen Körperregionen belastet die Patienten besonders schwer und erfordert deshalb eine effektive Behandlung (35).

Insgesamt bestehen für die derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen verschiedene Einschränkungen bezüglich der Anwendungsdauer, des Ansprechens und der Verträglichkeit der Therapie.

Modul 3A umfasst die Patienten, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen. Es wird hingegen nicht auf Patienten, die unzureichend auf eine vorherige systemische Therapie angesprochen haben, oder deren Therapieoptionen eingegangen. Entsprechend werden die Limitationen der einzelnen Therapieoptionen für diese Patientenpopulation in Modul 3B beschrieben.

Phototherapie

Bei mittelschweren und schweren Formen der Psoriasis kommen auch Phototherapien zum Einsatz. Mit diesen kann teilweise ein zufriedenstellendes Ansprechen erzielt werden, das im Vergleich zur Behandlung mit topischen Arzneimitteln erhöht ist (79, 80). Nach vier bis sechs Wochen erreichen ca. 50 – 75 % der mit UV-B-Therapie behandelten Patienten einen PASI 75, mit einer systemischen PUVA-Therapie wird bei 75 – 100 % der Patienten ein PASI 75 erreicht. Aufgrund eines erhöhten Risikos für spinozelluläre und Basalzellkarzinome, vorzeitiger Hautalterung und Lichtschäden der Haut wird die Phototherapie jedoch nicht für die Langzeitanwendung empfohlen. Des Weiteren ist diese Therapie mit erheblichem Zeitaufwand für den Patienten verbunden, der unter Umständen nicht mit dem Berufs- oder Privatleben des Patienten vereinbar ist (59, 81).

Konventionelle systemische Therapie

Ein Teil der Psoriasis-Patienten zeigt kein ausreichendes Ansprechen auf die Behandlung mit konventionellen systemischen Therapien oder es tritt ein Wirkverlust im Laufe der Behandlung ein. Dementsprechend wird die Behandlung oft abgebrochen und es erfolgt ein Therapiewechsel bei den Patienten (75, 82). Oftmals geht die langfristige Behandlung der Psoriasis mit konventionellen systemischen Therapien mit der Entstehung von Unverträglichkeiten, kumulativen Organtoxizitäten, Nebenwirkungen oder Arzneimittelwechselwirkungen einher (75, 83), weswegen eine Langzeittherapie mit konventionellen systemischen Therapien nur bedingt empfohlen werden kann (75, 82, 84). Bei der Anwendung von Ciclosporin kann es z. B. zu eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, Bluthochdruck oder einem Anstieg der Blutlipide kommen (75, 85). Aber auch beim Gebrauch von Methotrexat treten diverse Nebenwirkungen wie gastrointestinale Erkrankungen, Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Haarausfall auf (5, 86-88). Aus einer deutschen Datenbankanalyse geht hervor, dass 74 % der Patienten die Behandlung mit Methotrexat wieder abbrechen. Die Hauptgründe hierfür sind neben dem Auftreten von Nebenwirkungen auch die fehlende Wirksamkeit (82).

Systemische Therapie – Biologika und Apremilast

Neben Risankizumab sind generell die Biologika Certolizumab pegol, Tildrakizumab, Secukinumab, Ixekizumab, Guselkumab, Brodalumab und Adalimumab für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen bzw. Kandidaten für eine systemische Therapie sind, zugelassen. Hingegen sind Apremilast und die Biologika Infliximab, Etanercept und Ustekinumab nur für Patienten zugelassen, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien besteht. Sie werden entsprechend in Modul 3B, Abschnitt 3.2.2 beschrieben.

Biologika sind konventionellen systemischen Therapien überlegen, da sie höhere Ansprechraten zeigen (89-92). Ein Teil der Patienten erreicht jedoch auch unter einer Biologika-Behandlung keine nahezu vollständige oder vollständige Erscheinungsfreiheit (5, 93). Beispielsweise zeigte die Mehrheit der Patienten unter Infliximab oder Ustekinumab kein vollständiges Ansprechen (91, 92). Auch Vide et al. beschreiben, dass einige Patienten nicht

oder nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen oder im Laufe der Behandlung einen Wirkverlust erleidet (83).

Die Adhärenz der Patienten mit einem Biologikum beträgt nach einem Jahr 53 – 90 %; nach zwei Jahren noch 37 – 83 % (82). Die fehlende Therapietreue hängt dabei nicht nur mit mangelnder Wirksamkeit sondern auch mit der Häufigkeit und Art der Anwendung und der Sicherheit der Behandlung zusammen (75, 82, 94).

Zusammenfassend lässt sich ein hoher Bedarf an neuen Arzneimitteln, die ein dauerhaftes Ansprechen und ein gut verträgliches Sicherheitsprofil aufweisen, feststellen. Insbesondere da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, sind Behandlungsalternativen notwendig, um die Lebensqualität der Patienten mittel- und langfristig verbessern und erhalten zu können.

Deckung des Bedarfs durch Risankizumab

Mit Risankizumab steht ein weiterer Vertreter der neuen Wirkstoffgruppe der IL-23-Inhibitoren zur Therapie der Psoriasis zur Verfügung, um den beschriebenen ungedeckten Bedarf an neuen Behandlungsmöglichkeiten zu erweitern.

Die Zulassung für Risankizumab beruht auf den vier pivotalen klinischen Studien IMMhance, IMMvent, UltIMMa-1 und -2. Bei den Studien handelt es sich um Phase-III-Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab untersuchten. Während die IMMhance-Studie einen Placebo-Kontrollarm aufweist, gibt es in der UltIMMa-1 und -2-Studie zusätzlich einen aktiven Vergleichsarm mit Ustekinumab. Die IMMvent-Studie hat hingegen einen aktiven Adalimumab-Vergleichsarm. In die Studien wurden insgesamt 2.109 Patienten eingeschlossen; davon 30,9 % systemtherapienaive und 69,1 % systemisch-vorbehandelte Patienten (95).

Zur Frühen Nutzenbewertung von Risankizumab im Teilanwendungsgebiet A dient die für die Zulassung nicht berücksichtigte Studie M16-178. Die Studie M16-178 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene (mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte), nationale, multizentrische Phase-III-Studie mit 120 Patienten in Deutschland und untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab im Vergleich zu Fumaderm®. Die eingeschlossenen, systemtherapienaiven und für eine Systemtherapie geeigneten Patienten erhielten entweder orale Gaben Fumaderm® oder subkutane Injektionen Risankizumab. Die patientenrelevanten Endpunkte hinsichtlich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschter Ereignisse werden in Modul 4A dargestellt.

Die Studien zeigen sowohl im Vergleich mit Placebo, als auch mit den aktiven Komparatoren Adalimumab, Ustekinumab und Fumarsäureester eine Überlegenheit von Risankizumab.

Insgesamt belegen die Studien für Risankizumab eine schnelle und langanhaltende Wirksamkeit, eine bedeutsame Verbesserung klinischer Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Risankizumab wird mittels subkutaner Injektion verabreicht, muss allerdings im Vergleich mit vielen anderen Biologika seltener angewendet werden. Die Anwendung von Risankizumab ist patientenfreundlich, da sie lediglich alle zwölf Wochen nach Induktionsphase erforderlich ist.

Aufgrund der durch Studien belegten Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität und des damit verbundenen positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgte die Zulassung für Risankizumab für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Risankizumab erhielt somit eine Zulassung für die Anwendung unabhängig davon, ob Patienten bereits eine systemische Therapie erhalten hatten, auf diese aber nur unzureichend angesprochen hatten oder ob eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit bei den entsprechenden Patienten vorlag.

Somit kann Risankizumab auch bei Patienten, die bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben und für eine systemische Therapie infrage kommen, eingesetzt werden. Unter konventionellen systemischen Therapien wird oft kein ausreichendes Ansprechen erreicht oder es tritt eine verzögerte Wirkung ein. Außerdem ist eine Langzeitbehandlung u. a. aufgrund des Risikos möglicher Nebenwirkungen unter Umständen nicht möglich. Darüber hinaus ist bei einigen Therapieoptionen ein erhöhter Monitoring-Aufwand notwendig. Risankizumab deckt als langanhaltend wirksames Biologikum mit einem guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil den therapeutischen Bedarf in systemtherapienaiven Patienten.

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 Prävalenz der Psoriasis in Deutschland

Die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in Deutschland beruht auf einer orientierenden Literaturrecherche und Angaben in den Dossiers zur Frühen Nutzenbewertung von Apremilast, Secukinumab, Brodalumab, Ixekizumab und Guselkumab (96-101). Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen (102).

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten im Teilanwendungsgebiet A der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen, wird der G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Secukinumab und Ixekizumab berücksichtigt.

Herleitung der Prävalenz der Zielpopulation

Die Herleitung der Anzahl erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in Deutschland erfolgt in vier Schritten. Auf dieser Basis wird anschließend die Anzahl der Patienten für beide im Dossier dargestellten Teilanwendungsgebiete getrennt hergeleitet:

1. Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung in der deutschen Gesamtbevölkerung
2. Bevölkerung ≥ 18 Jahre
3. Anzahl der Patienten mit Plaque-Psoriasis
4. Anzahl der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis

Die Herleitung wird zusammenfassend in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Herleitung der Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen in Deutschland

Population	Jahr (Quelle)	Anteil (Spanne)	Anzahl[a]	Quelle
1. Ein-Jahres-Prävalenz der Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung	2004 – 2007	2,5 %	2.069.809	(5, 22, 51, 103-107)
2. Bevölkerung ≥18 Jahre	2017	84,0 %	1.738.640	(108)
3. Anteil von 2. Prävalenz der Plaque-Psoriasis	2009 –2017	80 – 90 %	1.390.912 – 1.564.776	(4-6)
4. Anteil von 3. Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis	2004 – 2007	8,2 – 39 %	114.055 – 610.263	(6, 51, 52, 103)
[a] Anzahl der Patienten in Deutschland, die zum 31.12.2017 an einer Psoriasis leiden, bezogen auf eine deutsche Gesamtbevölkerung von 82.792.351 (Stichtag 31.12.2017)				

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

Verschiedene Quellen aus den Jahren 2004 – 2007 konnten mittels unterschiedlicher Methodik wie Datenbank-Analysen gesetzlicher Krankenversicherungen oder einer webbasierten Umfrage zeigen, dass die Prävalenz der Psoriasis in Deutschland konstant bei 2,5 % liegt (22, 51, 103-106). Auch die Leitlinie berichtet eine Ein-Jahres-Prävalenz von 2,5 % (5).

Bei einer Bevölkerungszahl von 82.792.351 zum 31.12.2017 ergibt sich somit eine Anzahl von 2.069.809 Patienten, die in Deutschland von einer Psoriasis betroffen sind (107).

Schritt 2: Angaben Patienten ≥ 18 Jahre

Für das Jahr 2017 wird ein Anteil an erwachsenen Patienten an der deutschen Gesamtbevölkerung von 84 % angenommen (108). Es ergeben sich somit 1.738.640 erwachsene Patienten, die an einer Psoriasis leiden.

Schritt 3: Angaben zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis

Um die Anzahl erwachsener Patienten in Deutschland mit Plaque-Psoriasis zu ermitteln, werden verschiedene Literaturquellen herangezogen. Daraus ergibt sich eine Spanne von 80 – 90 % an Psoriasis-Patienten, die von der Plaque-Form betroffen sind (4-6).

Demzufolge leiden 1.390.912 - 1.564.776 erwachsene Patienten in Deutschland an einer Plaque-Psoriasis.

Schritt 4: Angaben zur Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis

Trotz etablierter Scores zur Bestimmung des Anteils der von Psoriasis betroffenen Körperoberfläche oder der Schwere der Ausprägung existieren keine allgemeingültigen Definitionen für die Einteilung der Psoriasis in unterschiedliche Schweregrade (siehe Abschnitt 3.2.1). Allerdings stellen die Definitionen in den hier verwendeten Literaturquellen eine hinreichende Annäherung dar.

Schäfer et al. ermitteln den Anteil der Patienten, die an einer mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis leiden, mit Hilfe einer Sekundärdatenanalyse von Routinedaten einer gesetzlichen Krankenversicherung aus dem Jahr 2005. Die Prävalenz der mittelschweren bis schweren Formen wird hierbei indirekt über die erhaltene Therapie oder über Krankenhausaufenthalte mit der Hauptdiagnose Psoriasis abgeleitet (Indikatoren „Systemtherapeutika und/oder stationärer Aufenthalt aufgrund Psoriasis“). Es ergibt sich dabei ein Anteil von 8,2 % der Patienten mit Psoriasis, die an einer mittelschweren bis schweren Form leiden. Da es sich um eher strenge Kriterien zur Bestimmung des Schweregrads handelt, ist diese Schätzung allerdings mit Unsicherheiten verbunden und stellt eher eine Unterschätzung der Anzahl der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis dar. Zusätzlich führt das Kriterium einer systemischen Therapie zur Ableitung der Anzahl der Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis zu einer Unterschätzung dieser, da wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, viele Patienten untertherapiert sind. Obwohl die Datenanalyse gesetzlich versicherter Patienten ein geeignetes Instrument zur Ermittlung der Prävalenz bietet, können zusätzlich Einschränkungen hinsichtlich der externen Validität der Ergebnisse bestehen. Ebenso können Fehler bei Abrechnungsziffern und Diagnose- bzw. Verordnungskriterien eine eingeschränkte interne Validität der Ergebnisse zur Folge haben (51).

Boehncke und Schön zogen 2015 in ihrem Übersichtsartikel die Schlussfolgerung, dass ca. 20 – 30 % der Patienten an einer mittelschweren bis schweren Form leiden (6).

In der PsoHealth-Studie aus dem Jahr 2007 wurden deutschlandweit in 142 dermatologischen Praxen die Schweregrade der Psoriasis bei den Patienten mittels PASI ermittelt (mittelschwere Form: PASI 10 bis 20, schwere Form: PASI > 20). Von 2009 Psoriasis-Patienten waren 11,6 %

von einer schweren und 27,4 % von einer mittelschweren Form betroffen. Demnach leiden insgesamt 39 % der Patienten an einer mittelschweren bis schweren Form der Psoriasis (103). Da allerdings ausschließlich Patientendaten aus dermatologischen Praxen erfasst wurden und dort Patienten mit schweren Verlaufsformen vermutlich überrepräsentiert sind, könnte es sich eher um eine Überschätzung des Anteils der Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Form der Psoriasis handeln.

Augustin et al. berücksichtigen in einer multizentrischen epidemiologischen Studie in dermatologischen Praxen aus den Jahren 2004 bis 2005 nicht nur den PASI sondern auch die Lebensqualität der Patienten bei der Bestimmung des Schweregrads. Hierfür wurden neben der Ermittlung des PASI durch den behandelnden Arzt auch die vom Patienten selbst ausgefüllten DLQI-Fragebögen ausgewertet. Berücksichtigt man Patienten mit einem DLQI > 10 und einem PASI > 10 zur Ermittlung der mittelschweren bis schweren Form, ergibt sich ein Anteil von 23,34 % (52).

Zusammenfassend ergibt sich unter Berücksichtigung der hier aufgeführten Quellen eine Spanne von 8,2 % bis 39 %. Demzufolge sind in Deutschland 114.055 - 610.263 erwachsene Patienten von einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis betroffen.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Eine Analyse des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest aus dem Jahr 2017 ergab, dass sich der Großteil der Patienten (65,7 %) in der Altersgruppe der 35- bis 64-Jährigen befindet, gefolgt von 21,4 % der Patienten in der Gruppe der 18- bis 34-Jährigen (53).

Schäfer et al. ermittelten in ihrer Analyse aus dem Jahr 2005, dass die Prävalenz bis zu einem Alter von 80 Jahren kontinuierlich ansteigt. Die höchsten Prävalenzen ergaben sich in den Altersgruppen zwischen 50 und 79 Jahren (zwischen 3,99 und 4,18 %). Insgesamt war die Prävalenz bei Männern etwas höher als bei Frauen, allerdings waren bis zum Alter von 29 Jahren etwas mehr Frauen als Männer von Psoriasis betroffen (51).

Auch eine deutschlandweite epidemiologische Studie in dermatologischen Schwerpunktpraxen ergab einen erhöhten Anteil betroffener Männer. Während über alle Schweregrade hinweg 57,8 % Männer und 42,2 % Frauen waren, zeigte sich eine deutlichere Verschiebung der Verhältnisse hinsichtlich der Geschlechter bei den höheren Schweregraden. So sind bei der mittelschweren Form 61,3 % und bei schweren Formen 67,7 % der Patienten männlich (52).

Gewichtsspezifische Unterschiede

Die neusten Auswertungen des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest sowie der PsoHealth3-Studie zeigen, dass Psoriasis-Patienten tendenziell übergewichtig sind (109-111).

Die 2.556 Patienten, die in den Jahren 2008 – 2012 in das PsoBest-Register eingeschlossen wurden, hatten im Durchschnitt einen Body Mass Index (BMI) von 28,2 während der durchschnittliche BMI in der deutschen Bevölkerung im Jahr 2013 bei 25,9 lag (109, 112). In einer Zwischenauswertung des Registers zum 31.12.2015 mit mehr als 4.000 Patienten lag der durchschnittliche BMI der Psoriasis-Patienten ebenso bei 28,3 (113).

Auch die Auswertungen der deutschen PsoHealth3-Studie mit 1.265 eingeschlossenen Patienten aus den Jahren 2013 und 2014 zeigen, dass der BMI von Psoriasis-Patienten mit 28,0 signifikant höher ist als der durchschnittliche BMI der Normalbevölkerung in diesem Zeitraum (25,9) (110).

Der erhöhte BMI spiegelt sich auch im Durchschnittsgewicht der Psoriasis-Patienten wider. Verschiedene nationale Studien von dermatologischen Praxen (PsoHealth), Apotheken (PsoPharm) oder des deutschen Psoriasis-Registers (PsoBest) ermittelten jeweils ein Durchschnittsgewicht zwischen 79 kg und 85 kg bei den Patienten (109).

Diese Angaben werden auch durch internationale Daten gestützt. Eine Analyse des ESPRIT-Registers ergab, dass die ca. 6.000 eingeschlossenen Patienten im Durchschnitt einen BMI von 29,4 und ein Körpergewicht von 87,0 kg aufwiesen (114). Auch das internationale PSOLAR-Register mit 11.900 Patienten berichtet einen erhöhten BMI der Studienpopulation von 30,9 und bestätigt somit, dass Psoriasis-Patienten sich in der Regel durch ein deutlich erhöhtes Körpergewicht auszeichnen (115).

Aus den angegebenen deutschen Studien ergibt sich ein gewichteter Mittelwert[2] von 82,7 kg. Dieser Wert liegt deutlich über dem Durchschnittsgewicht in der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77,0 kg (112).

Die Inzidenz der Psoriasis in Deutschland

Für Deutschland liegen keine Daten zur Inzidenz der Psoriasis vor. Daher werden Publikationen zur Inzidenz in Europa herangezogen, die aus einer orientierenden Literaturrecherche und den Angaben in den Nutzendossiers von Secukinumab, Ixekizumab und Guselkumab hervorgehen (96-98, 100).

Ein systematischer Review zur weltweiten Epidemiologie der Psoriasis von Michalek et al. aus dem Jahr 2017 berichtet, dass sich die Inzidenz in Europa zwischen 120 und 321 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr bewegt (siehe Tabelle 3-3) (116). In die Analyse waren relevante Publikationen für Italien, Niederlande und Großbritannien eingeschlossen. Weiterhin wurde neben dieser Übersichtsarbeit eine aktuelle Publikation für Dänemark identifiziert, in der ein dänisches Patientenregister hinsichtlich der Inzidenz der Psoriasis in den Jahren 2003 – 2012 analysiert wurde. Hierbei ergab sich eine durchschnittliche Inzidenz von 139 Patienten pro 100.000 Einwohner (117). Dieser Wert liegt innerhalb der Spanne bisher berichteter Inzidenzen der Übersichtsarbeit und kann somit als valide angenommen werden.

[2] Der gewichtete Mittelwert von 82,7 kg ergibt sich aus 241 Patienten der PsoPharm-Studie mit 79 kg, 2009 Patienten der PsoHealth-Studie mit 80,3 kg und 2.556 Patienten der PsoBest-Studie mit 85,0 kg.

Tabelle 3-3: Inzidenz der Psoriasis in europäischen Ländern

Land	**Inzidenz (Neuerkrankungen pro 100.000 Personen pro Jahr)[a]**	**Jahr**	**Quelle**
Systematisches Review von Michalek et al (116)			
Italien	321[b]	2001	(118)
Italien	230[b]	2005	(118)
Niederlande	130	1987 – 1988	(119)
Niederlande	120	1995	(119)
Großbritannien	140	1996 – 1997	(120)
Weitere Publikationen			
Dänemark	139	2003 – 2012	(117)

[a] Die Angaben zur Inzidenz aus den einzelnen Publikationen wurden auf Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner umgerechnet.

[b] Es wurden nur Patienten ab 18 Jahren herangezogen.

Es ergibt sich somit eine Spanne von 120 – 321 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner in Europa. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Inzidenz für Deutschland nicht davon abweicht und die Inzidenz folglich auch auf die deutsche Bevölkerung übertragen werden kann. Bei einer Bevölkerung von 82.792.351 Einwohnern in Deutschland (Stichtag 31.12.2017) und einer Inzidenz von 120 – 321 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner wird somit jährlich bei 99.351 – 265.763 Personen eine Psoriasis diagnostiziert.

Trotz der Übertragbarkeit der Daten aus den europäischen Publikationen auf den deutschen Versorgungskontext kann durch Unterschiede in der Methodik der einzelnen Studien von Unsicherheiten der Schätzung ausgegangen werden. Diesen Unsicherheiten wird durch die Angabe einer Spanne Rechnung getragen.

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.

Aufgrund der stabilen Prävalenz der mittelschweren bis schweren Form der Psoriasis in Deutschland in den letzten Jahren werden auch für die nächsten fünf Jahre keine wesentlichen Änderungen erwartet (22, 51, 103-106). Die stabile Prävalenz wird mit den Zahlen zur vorausberechneten Bevölkerungsentwicklung des statistischen Bundesamts für die Jahre 2019 – 2024 multipliziert und ergibt die in Tabelle 3-4 dargestellte Spanne.

Tabelle 3-4: Fünf-Jahres-Prognose für die Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in Deutschland

Jahr	Bevölkerung	Prävalenz
2019	81.533.000	112.320 – 600.980
2020	81.434.000	112.184 – 600.250
2021	81.274.000	111.963 – 599.071
2022	81.102.000	111.726 – 597.803
2023	80.917.000	111.471 – 596.439
2024	80.719.000	111.199 – 594.980
Quelle: Ergebnisse der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1, G1-L1-W1) (121)		

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-5: 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)
Risankizumab Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen[a]	23.191 – 160.852[b]	19.800 – 137.300[b]

[a] Zielpopulation bezieht sich auf das Teilanwendungsgebiet A.

[b] Angaben entsprechend der Frühen Nutzenbewertung von Secukinumab (Modul 3A) und dem entsprechenden Beschluss des G-BA (100, 122)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 erfolgt in Anlehnung an die Dossiers zur Frühen Nutzenbewertung von Secukinumab und Guselkumab.

Zunächst wird der Anteil der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in der GKV berechnet. Hierbei wird für das Jahr 2017 von einem Anteil von 86,25 % GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung ausgegangen (123). Es ergeben sich somit 98.372 – 526.352 Patienten in der GKV.

In einer Untersuchung von Nast et al. aus dem Jahr 2008 wurde deutlich, dass ein Großteil der Psoriasis-Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Form unterversorgt ist. Obwohl in der Leitlinie für diese Schweregrade eine systemische Therapie empfohlen wird, werden im Versorgungsalltag nur ca. 30 % dieser Patienten auch systemisch behandelt (74). Es ergibt sich damit im nächsten Berechnungsschritt zur Bestimmung der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die systemisch behandelt werden, eine Anzahl von 29.512 – 157.906 Patienten.

Teilanwendungsgebiet A des vorliegenden Dossiers umfasst ausschließlich systemtherapienaive Patienten. Bei Patienten, die mit einem Biologikum behandelt werden, kann hingegen davon ausgegangen werden, dass diese bereits eine konventionelle systemische Therapie erhalten haben oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber einer konventionellen systemischen Therapie vorliegt. Eine Analyse des PsoBest-Registers ergab,

dass zum Stand vom 11.02.2019 35 % der Patienten, die systemisch behandelt werden, mit Biologika behandelt werden (124). Im Umkehrschluss sind 65 % der Patienten zu Teilanwendungsgebiet A zu zählen. Diese Patienten werden also mit einer nicht-biologischen systemischen Therapie behandelt. Es kann hierbei jedoch zu einer Überschätzung der Zahlen zu Teilanwendungsgebiet A kommen, da keine genauen Angaben darüber vorliegen, ob es sich bei der Therapie um eine erste systemische Therapie handelt oder ob diese Patienten bereits einen Therapiewechsel innerhalb der konventionellen systemischen Therapien hatten und somit auch zur Teilpopulation B gezählt werden können. Es ergeben sich damit 19.183 - 102.639 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen.

Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet A von Risankizumab bei GKV-Versicherten

Population	**Jahr (Quelle)**	**Anteil bzw. Spanne**	**Anzahl**	**Quelle**
1. Anzahl erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	2017 (Stichtag 31.12.2017)	Herleitung siehe Tabelle 3-2	114.055 - 610.263	(4-6, 22, 51, 52, 103-108)
2. Anteil von 1. Patienten in GKV	2017 (Stichtag 31.12.2017)	86,25 %	98.372 - 526.352	(123)
3. Anteil von 2. Anzahl der Patienten, die systemisch behandelt werden	2008	30 %	29.512 - 157.906	(74)
Teilanwendungs-gebiet A 4. Anteil von 3. Anzahl der Patienten, die zuvor keine systemische Therapie erhalten haben	2019	65 %	19.183 - 102.639	(124)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Die Zahlen im Dossier zur Frühen Nutzenbewertung von Guselkumab für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis weichen von den hier berechneten Werten ab. Dies ist im Wesentlichen auf zwei unterschiedliche Annahmen bei der Herleitung der Patientenzahlen zurückzuführen. Während im Guselkumab-Dossier auf Basis der gesamten deutschen Bevölkerung gerechnet wurde, wurde im vorliegenden Dossier aufgrund der Zulassung nur die Erwachsenenpopulation (84 % der Gesamtbevölkerung) berücksichtigt. Des Weiteren wurde in der Frühen Nutzenbewertung von Guselkumab für die mittelschwere bis schwere Form eine Untergrenze von 20 % herangezogen. Hingegen wurde für die Berechnung im vorliegenden Dossier eine Untergrenze von 8,2 % verwendet (96). Die hier berechneten Werte für das Teilanwendungsgebiet A sind mit den Patientenzahlen der Frühen

Nutzenbewertung von Ixekizumab und Secukinumab insgesamt vergleichbar (97, 100). Nichtsdestotrotz werden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A die Patientenzahlen des Secukinumab-Dossiers herangezogen, da der G-BA diese Zahlen bereits als valide anerkannt hat (100, 122).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: 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
Risankizumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen[a]	beträchtlich[b]	19.800 - 137.300
[a] Teilanwendungsgebiet A [b] AbbVie erbringt den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein medizinischer Zusatznutzen liegt für Risankizumab für das gesamte Teilanwendungsgebiet A vor. Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein medizinischer Zusatznutzen besteht, entsprechen daher der Anzahl der GKV-Patienten im Teilanwendungsgebiet A (siehe Tabelle 3-5). Es wird daher auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.4 verwendet und zitiert werden, verwiesen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Für den Abschnitt 3.2 wurden fachspezifische Publikationen und Lehrbücher sowie deutsche und europäische Leitlinien und entsprechende Fachinformationen der aufgeführten Arzneimittel herangezogen.

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden vorwiegend Übersichtsartikel, aber auch die deutsche S3-Leitlinie verwendet. Eine systematische Literaturrecherche wurde hingegen nicht durchgeführt. Ergänzend wurden Fachinformationen der entsprechend angeführten Wirkstoffe herangezogen.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis sowie der Herleitung der Zielpopulation wurden vorhergehende Frühe Nutzenbewertungen und die dazugehörigen G-BA-Beschlüsse berücksichtigt sowie eine orientierende Recherche in Pubmed durchgeführt. Weiterhin wurden relevante Psoriasis-Register herangezogen. Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland, dem Anteil erwachsener Patienten sowie dem Anteil GKV-versicherter Patienten wurde auf verfügbare Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen.

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. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii4-5. Epub 2005/02/15.
2. National Institute for Healthcare and Excellence (NICE). Psoriasis: assessment and management - Clinical guideline (cg153). 2012. Verfügbar unter: https://www.nice.org.uk/guidance/cg153. [Zugriff am: 28.02.2019]
3. World Health Organization (WHO). Globaler Bericht zur Schuppenflechte. Deutsche Übersetzung des „Global Report on Psoriasis" 2016. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189-

ger.pdf;jsessionid=7BC4AD3EFDA2CB9838F799D7AC27E9E9?sequence=11. [Zugriff am: 28.02.2019]
4. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009;361(5):496-509. Epub 2009/07/31.
5. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
6. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. Lancet (London, England). 2015;386(9997):983-94. Epub 2015/05/31.
7. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. Annual review of immunology. 2014;32:227-55. Epub 2014/03/25.
8. Edson-Heredia E, Zhu B, Lefevre C, Wang M, Barrett A, Bushe CJ, et al. Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriatic or psoriatic arthritis: a retrospective study using Clinical Practice Research Datalink. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2015;29(5):955-63. Epub 2014/10/30.
9. Puig L. Cardiometabolic Comorbidities in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. International journal of molecular sciences. 2017;19(1). Epub 2018/01/04.
10. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017;76(3):377-90. Epub 2017/02/19.
11. Von Kiedrowski RD, T.; Kurzen, H.; Ostendorf, R.; Petering, H.; Reinhold, U.; Sebastian, M.; Termeer, C.,. Aktualisierte Empfehlungen für die ambulante Versorgung von Psoriasis-Patienten – Praxisnaher Behandlungspfad Psoriasis vulgaris. 2016. Verfügbar unter: https://www.praxis-kiedrowski.de/files/2016_behandlungspfad_psoriasis.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
12. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. The British journal of dermatology. 2009;160(5):1040-7. Epub 2009/02/13.
13. Eder L, Polachek A, Rosen CF, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The Development of Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis Is Preceded by a Period of Nonspecific Musculoskeletal Symptoms: A Prospective Cohort Study. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2017;69(3):622-9. Epub 2016/10/30.
14. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. Dermatology (Basel, Switzerland). 2005;210(3):194-9. Epub 2005/03/24.
15. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Archives of dermatological research. 2011;303(1):1-10. Epub 2010/09/22.
16. Cardiff University – Department of Dermatology. Dermatology Life Quality Index. 1992. Verfügbar unter: http://sites.cardiff.ac.uk/dermatology/files/2014/07/DLQI.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
17. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. 2004. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]

18. Fritsch P. Entzündliche Dermatosen unklarer Ätiologie. Dermatologie Venerologie: • Grundlagen • Klinik • Atlas. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2004. S. 359-400.
19. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2:ii30-6. Epub 2005/02/15.
20. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Lotti T. Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options. Clinical, cosmetic and investigational dermatology : CCID. 2009;2:9-13.
21. Reich A, Szepietowski JC. Frontiers in Neuroscience Clinical Aspects of Itch: Psoriasis. In: Carstens E , Akiyama T (Hrsg.). Itch: Mechanisms and Treatment. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis (c) 2014 by Taylor & Francis Group, LLC.; 2014.
22. Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maassen D, et al. The German National Program on Psoriasis Health Care 2005-2015: results and experiences. Archives of dermatological research. 2016;308(6):389-400. Epub 2016/04/07.
23. Globe D, Bayliss MS, Harrison DJ. The impact of itch symptoms in psoriasis: results from physician interviews and patient focus groups. Health and quality of life outcomes. 2009;7:62. Epub 2009/07/08.
24. Stull C, Grossman S, Yosipovitch G. Current and Emerging Therapies for Itch Management in Psoriasis. American journal of clinical dermatology. 2016;17(6):617-24. Epub 2016/07/28.
25. Szepietowski JC, Reich A. Pruritus in psoriasis: An update. European journal of pain (London, England). 2016;20(1):41-6. Epub 2015/09/30.
26. Ljosaa TM, Rustoen T, Mork C, Stubhaug A, Miaskowski C, Paul SM, et al. Skin pain and discomfort in psoriasis: an exploratory study of symptom prevalence and characteristics. Acta dermato-venereologica. 2010;90(1):39-45. Epub 2010/01/29.
27. Patruno C, Napolitano M, Balato N, Ayala F, Megna M, Patri A, et al. Psoriasis and skin pain: instrumental and biological evaluations. Acta dermato-venereologica. 2015;95(4):432-8. Epub 2014/09/03.
28. Augustin M, Reich K, Blome C, Schafer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. The British journal of dermatology. 2010;163(3):580-5. Epub 2010/05/12.
29. Haneke E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. Psoriasis (Auckland, NZ). 2017;7:51-63. Epub 2018/02/02.
30. Ventura A, Mazzeo M, Gaziano R, Galluzzo M, Bianchi L, Campione E. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. Drug Des Devel Ther. 2017;11:2527-35. Epub 2017/09/19.
31. Wozel G, Klein E, Mrowietz U, Reich K, Sebastian M, Streit V. Scalp psoriasis. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2011;9(1):70-4.
32. Menter A, Warren RB, Langley RG, Merola JF, Kerr LN, Dennehy EB, et al. Efficacy of ixekizumab compared to etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and non-pustular palmoplantar involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3). Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2017;31(10):1686-92. Epub 2017/03/23.
33. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Palmoplantar lesions in psoriasis: a study of 3065 patients. Acta dermato-venereologica. 2002;82(3):192-5. Epub 2002/10/02.

34. Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. American journal of clinical dermatology. 2005;6(6):383-92. Epub 2005/12/14.
35. Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. Dermatologic therapy. 2018. Epub 2018/03/08.
36. Sanchez-Carazo JL, Lopez-Estebaranz JL, Guisado C. Comorbidities and health-related quality of life in Spanish patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional study (Arizona study). The Journal of dermatology. 2014;41(8):673-8. Epub 2014/06/20.
37. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. The British journal of dermatology. 2006;155(4):729-36. Epub 2006/09/13.
38. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. Acta dermato-venereologica. 2012;92(3):299-303. Epub 2012/06/09.
39. Schmid-Ott G, Schallmayer S, Calliess IT. Quality of life in patients with psoriasis and psoriasis arthritis with a special focus on stigmatization experience. Clin Dermatol. 2007;25(6):547-54. Epub 2007/11/21.
40. Raho G, Koleva DM, Garattini L, Naldi L. The burden of moderate to severe psoriasis: an overview. Pharmacoeconomics. 2012;30(11):1005-13. Epub 2012/09/22.
41. Feldman SR, Malakouti M, Koo JY. Social impact of the burden of psoriasis: effects on patients and practice. Dermatol Online J. 2014;20(8). Epub 2014/08/26.
42. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. Journal of the American Academy of Dermatology. 1999;41(3 Pt 1):401-7. Epub 1999/08/25.
43. World Health Organization (WHO). SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY – Psoriasis. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R9-en.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
44. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingard E, Stahle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. Acta dermato-venereologica. 2009;89(5):492-7. Epub 2009/09/08.
45. Debbaneh M, Millsop JW, Bhatia BK, Koo J, Liao W. Diet and psoriasis, part I: Impact of weight loss interventions. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014;71(1):133-40. Epub 2014/04/09.
46. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. The British journal of dermatology. 2014;170(2):304-14. Epub 2013/10/15.
47. Naldi L. Psoriasis and smoking: links and risks. Psoriasis (Auckland, NZ). 2016;6:65-71. Epub 2016/05/27.
48. Woo YR, Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms and Management of a Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis. International journal of molecular sciences. 2017;18(12). Epub 2017/12/14.
49. Stewart TJ, Tong W, Whitfeld MJ. The associations between psychological stress and psoriasis: a systematic review. International journal of dermatology. 2018. Epub 2018/03/09.

50. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. Journal of autoimmunity. 2015;64:66-73. Epub 2015/07/29.
51. Schäfer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland – Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. Gesundheitswesen (Bundesverband der Arzte des Offentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)). 2011;73(5):308-13. Epub 2010/06/15. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland--Auswertung von Sekundardaten einer gesetzlichen Krankenversicherung.
52. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. Dermatology (Basel, Switzerland). 2008;216(4):366-72. Epub 2008/03/06.
53. Trettel A, Spehr C, Korber A, Augustin M. The impact of age on psoriasis health care in Germany. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2017;31(5):870-5. Epub 2017/01/13.
54. Takeshita J, Callis Duffin K, Shin DB, Krueger GG, Robertson AD, Troxel AB, et al. Patient-reported outcomes for psoriasis patients with clear versus almost clear skin in the clinical setting. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014;71(4):633-41. Epub 2014/06/15.
55. Dauden E, Puig L, Ferrandiz C, Sanchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2016;30 Suppl 2:1-18. Epub 2016/01/27.
56. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2015;29(4):645-8. Epub 2014/11/06.
57. Blome C, Gosau R, Radtke MA, Reich K, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. Archives of dermatological research. 2016;308(2):69-78. Epub 2015/12/22.
58. Reich K, Griffiths CE. The relationship between quality of life and skin clearance in moderate-to-severe psoriasis: lessons learnt from clinical trials with infliximab. Archives of dermatological research. 2008;300(10):537-44. Epub 2008/09/12.
59. Boehncke W, Mrowietz, U., Ockenfels, H., Philipp, S., Reich, K., Rosenbach, T., Schlaeger, M., Schmid-Ott, G., Sebastian, M., Weberschock, T.,. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Appendix: „Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition“, Fortbestand der Empfehlungen vom Update 2011. 2018. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-001a_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2018-02.pdf. [Zugriff am: 07.03.2019]
60. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. Lasers in medical science. 2018;33(1):173-80. Epub 2017/10/27.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]

62. Mylan Healthcare GmbH. Fachinformation Hulio® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Hulio® 40 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand 12/2018) - Adalimumab. 2018.
63. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 10/2018) – Secukinumab. 2018.
64. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung (Stand 11/017) – Guselkumab. 2017.
65. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz® (Stand 05/2018) – Ixekizumab. 2018.
66. Almirall SA. Fachinformation Ilumetri® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 09/2018) – Tildrakizumab 2018.
67. LEO Pharma A-S. Fachinformation Kyntheum® (Stand 09/2017) – Brodalumab. 2017.
68. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 07/2018) – Certolizumab Pegol. 2018.
69. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung/STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 02/2018) – Ustekinumab. 2018.
70. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 10/2018) – Infliximab. 2018.
71. Celgene Europe Ltd. Fachinformation Otezla® Filmtabletten (Stand 12/2018) - Apremilast. 2018.
72. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Fertigspritze (Stand 07/2018) – Etanercept. 2018.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Guselkumab. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4987/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
74. Nast A, Reytan N, Rosumeck S, Erdmann R, Rzany B. Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2008;22(11):1337-42. Epub 2008/07/16.
75. Kerdel F, Zaiac M. An evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail to meet treatment goals. Dermatologic therapy. 2015;28(6):390-403. Epub 2015/08/11.
76. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. JAMA Dermatol. 2013;149(10):1180-5. Epub 2013/08/16.
77. Zweegers J, van den Reek JM, van de Kerkhof PC, Otero ME, Ossenkoppele PM, Njoo MD, et al. Comparing treatment goals for psoriasis with treatment decisions in daily practice: results from a prospective cohort of patients with psoriasis treated with biologics: BioCAPTURE. The British journal of dermatology. 2014;171(5):1091-8. Epub 2014/05/28.
78. Belinchon I, Rivera R, Blanch C, Comellas M, Lizan L. Adherence, satisfaction and preferences for treatment in patients with psoriasis in the European Union: a systematic review of the literature. Patient Prefer Adherence. 2016;10:2357-67. Epub 2016/11/30.

79. Medical Advisory Secretariat (MAS). Ultraviolet Phototherapy Management of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: An Evidence-Based Analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2009;9(27):1-66. Epub 2009/01/01.
80. Nakamura M, Farahnik B, Bhutani T. Recent advances in phototherapy for psoriasis. F1000Research. 2016;5. Epub 2016/08/09.
81. Ramirez-Fort MK, Levin AA, Au SC, Gottlieb AB. Continuous versus intermittent therapy for moderate-to-severe psoriasis. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(4 Suppl 78):S63-70. Epub 2013/11/06.
82. Arnold T, Schaarschmidt ML, Herr R, Fischer JE, Goerdt S, Peitsch WK. "Drug-Survival"-Raten und Grunde fur den Abbruch von Systemtherapien bei Psoriasis. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2016;14(11):1090-101. Epub 2016/11/24.
83. Vide J, Magina S. Moderate to severe psoriasis treatment challenges through the era of biological drugs. An Bras Dermatol. 2017;92(5):668-74. Epub 2017/11/23.
84. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. Journal of the American Academy of Dermatology. 2001;45(5):649-61; quiz 62-4. Epub 2001/10/19.
85. Hexal AG. Fachinformation Ciclosporin HEXAL® 25 mg, 50 mg, 100 mg Weichkapseln (Stand 01/2016) - Ciclosporin. 2016.
86. Mundipharma GmbH. Fachinformation Methotrexat Mundipharma® 2,5 mg/7,5 mg/10 mg/12,5 mg/15 mg/17,5 mg/20 mg/22,5 mg/25 mg/27,5 mg/30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 01/2019) – Methotrexat. 2019.
87. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten (Stand 05/2018) - Methotrexat. 2018.
88. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation medac metex® 7,5 mg / 10 mg Tabletten (Stand 05/2018) – Methotrexat. 2018.
89. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). The British journal of dermatology. 2008;158(3):558-66. Epub 2007/12/01.
90. Au SC, Madani A, Alhaddad M, Alkofide M, Gottlieb AB. Comparison of the efficacy of biologics versus conventional systemic therapies in the treatment of psoriasis at a comprehensive psoriasis care center. Journal of drugs in dermatology : JDD. 2013;12(8):861-6. Epub 2013/08/30.
91. Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. American journal of clinical dermatology. 2014;15(3):165-80. Epub 2014/02/06.
92. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. The British journal of dermatology. 2014;170(2):274-303. Epub 2013/10/18.
93. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. The Journal of investigative dermatology. 2017;137(8):1646-54. Epub 2017/05/02.
94. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker J, Burden AD, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic

Interventions Register (BADBIR). The Journal of investigative dermatology. 2015;135(11):2632-40. Epub 2015/06/09.
95. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi™ 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 04/2019) – Risankizumab. 2019.
96. Janssen. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Guselkumab (Tremfya®). Modul 3A. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2210/2017-11-21_Modul3A_Guselkumab.pdf. [Zugriff am: 15.02.2019]
97. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ixekizumab (Taltz®). Modul 3A. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1815/2017-02-24_Modul3A_Ixekizumab.pdf. [Zugriff am: 15.02.2019]
98. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ixekizumab (Taltz®). Modul 3B. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1816/2017-02-24_Modul3B_Ixekizumab.pdf. [Zugriff am: 15.02.2019]
99. LEO Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Brodalumab (Kyntheum®). Modul 3A. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2062/2017-08-31_Modul3A_Brodalumab_Modul3.pdf. [Zugriff am: 15.02.2019]
100. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®). Modul 3A. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-861/2015-05-29_Modul3A_Secukinumab.pdf. [Zugriff am: 15.02.2019]
101. Celgene GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Apremilast (Otezla®). Modul 3A. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-789/2015-02-13_Modul3A_Apremilast.pdf. [Zugriff am: 15.02.2019]
102. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kalkulation zu Patientenzahlen in der Zielpopulation von Risankizumab (Skyrizi™) zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. 2019.
103. Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Jeff Rustenbach S, Schafer I, et al. Quality of psoriasis care in Germany--results of the national study PsoHealth 2007. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2008;6(8):640-5. Epub 2008/09/20.
104. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. Acta dermato-venereologica. 2010;90(2):147-51. Epub 2010/02/20.
105. Augustin M, Chapnik J, Gupta S, Buesch K, Radtke M. Psoriasis verursacht hohe Kosten, mindert die Produktivität am Arbeitsplatz und verringert die Lebensqualität. Akt Dermatol. 2011;37(10):353-9.
106. Augustin M, Glaeske G, Schäfer I, Rustenbach SJ, Hoer A, Radtke MA. Versorgungsprozesse der Psoriasis in Deutschland — Langzeitanalyse von Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2012;10(9):648-56.
107. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung (31.12.2017). 2019. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=DA98894FFE5E923EC1C0ABB642DAE00A.GO_1_5?operation=statistikenVerzeichnis. [Zugriff am: 15.02.2019]
108. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau 2019. Verfügbar unter:

https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2019&a=18,100&o=2019v1&g. [Zugriff am: 15.02.2019]

109. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2014;12(1):48-57. Epub 2014/01/08.
110. Jacobi A, Langenbruch A, Purwins S, Augustin M, Radtke MA. Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. Dermatology (Basel, Switzerland). 2015;231(3):231-8. Epub 2015/07/24.
111. Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. Archives of dermatological research. 2015;307(10):875-83. Epub 2015/09/12.
112. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.02.2019]
113. Spehr CA, M.; Rustenbach, S. J.; Ulrich Mrowietz, U.; Klaus Strömer, K.; Radtke, M.A. Routine care of psoriasis: baseline data from the German Registry PsoBest. European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Wien 2016.
114. Menter A, Thaci D, Papp KA, Wu JJ, Bereswill M, Teixeira HD, et al. Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015;73(3):410-9.e6. Epub 2015/07/21.
115. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakharzadeh S, et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). The British journal of dermatology. 2014;171(1):137-47. Epub 2014/04/02.
116. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2017;31(2):205-12. Epub 2016/08/31.
117. Egeberg A, Skov L, Gislason GH, Thyssen JP, Mallbris L. Incidence and Prevalence of Psoriasis in Denmark. Acta dermato-venereologica. 2017;97(7):808-12. Epub 2017/04/19.
118. Vena GA, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. European journal of dermatology : EJD. 2010;20(5):593-8. Epub 2010/07/08.
119. Donker GA, Foets M, Spreeuwenberg P, van der Werf GT. [Management of psoriasis in family practice is now in closer agreement with the guidelines of the Netherlands Society of Family Physicians]. Ned Tijdschr Geneeskd. 1998;142(24):1379-83. Epub 1998/09/30. Beleid bij psoriasis in de huisartspraktijk nu meer in overeenstemming met de standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap.
120. Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. Arch Dermatol. 2007;143(12):1559-65. Epub 2007/12/19.
121. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2015. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausberechnu

ngBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.02.2019]

122. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf. [Zugriff am: 04.03.2019]
123. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2019. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf. [Zugriff am: 15.02.2019]
124. PsoBest. Aktuelle Einschlusszahlen. 2019. Verfügbar unter: https://www.psobest.de/aktuelles/einschlusszahlen/. [Zugriff am: 15.02.2019]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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.

Entsprechend der G-BA-Beschlüsse zur Frühen Nutzenbewertung von Secukinumab und Ixekizumab werden initiale Aufdosierungsschemata der einzelnen Wirkstoffe im Rahmen der Kostenberechnung nicht dargestellt. Bei Psoriasis handelt es sich um eine chronische Erkrankung, es kann somit von einem kontinuierlichen Therapiebedarf ausgegangen werden. Eine weitere Dosisanpassung oder erneute Auftitration entfällt somit in der Regel. Im vorgelegten Dossier werden also nur die Kosten der Erhaltungstherapie der Arzneimittel dargelegt.

Zur Berechnung der vom Körpergewicht abhängigen Arzneimittelkosten wird nicht gemäß der üblichen Verfahrensweise des G-BA der Mikrozensus herangezogen. Da das durchschnittliche Körpergewicht der Psoriasis-Patienten deutlich über dem durchschnittlichen Körpergewicht laut Mikrozensus liegt, kann es dadurch zu einer Unterschätzung der Kosten kommen. Daher werden die vom Körpergewicht abhängigen Arzneimittelkosten mit dem durchschnittlichen Gewicht eines Psoriasis-Patienten, nämlich 82,7 kg[3], berechnet (siehe Abschnitt 3.2.3, Gewichtsspezifische Unterschiede). Somit werden die realen Kosten, die der GKV entstehen, abgebildet.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risankizumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: 1 x alle 12 Wochen (150 mg s. c.)	4,3	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien im Teilanwendungsgebiet A				
Fumarsäureester	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A	Kontinuierlich: 1 – 3 x täglich (120 – 720 mg/Tag p. o.)	365	1
Adalimumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: 1 x alle 2 Wochen (40 mg s. c.)	26	1
Ciclosporin	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A	Kontinuierlich: 2 x täglich (2,5 – 5 mg/kg/Tag p. o.)	365	1
Ixekizumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: 1 x alle 4 Wochen (80 mg s. c.)	13	1
Methotrexat	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A	Kontinuierlich: 1 x wöchentlich (7,5 – 30 mg/Woche p. o. bzw. s. c.)	52	1

[3] Der gewichtete Mittelwert von 82,7 kg ergibt sich aus 241 Patienten der PsoPharm-Studie mit 79 kg, 2009 Patienten der PsoHealth-Studie mit 80,3 kg und 2.556 Patienten aus der PsoBest-Studie mit 85,0 kg.

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)**
Photosoletherapie	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A	In Zyklen: 3 – 5 x wöchentlich, maximal 35 Einzelanwendungen, neuer Behandlungszyklus frühestens nach 6 Monaten	patientenindividuell unterschiedlich, maximal 70 Behandlungen pro Jahr	1
NB-UV-B	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A	patientenindividuell unterschiedlich		
Secukinumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: 1 x monatlich (300 mg s. c.)	12	1
i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; NB: narrow band; p. o.: per os; s. c.: subkutan; UV-B: Ultraviolett B				
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

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

Risankizumab

Risankizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Die Erhaltungsdosis beträgt 150 mg Risankizumab alle zwölf Wochen, daher ergeben sich 4,3 Behandlungstage im Jahr (1).

Fumarsäureester

Fumarsäureester sind zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist, zugelassen. Es erfolgt zunächst eine verträglichkeitsverbessernde Vorbehandlung, anschließend wird die Dosis schrittweise erhöht (2). Wie oben erwähnt, bleibt diese Auftitrationsphase in der Kostenberechnung unberücksichtigt; es wird lediglich die Erhaltungsdosis berechnet.

Die maximale Dosis beträgt dreimal täglich zwei Tabletten (entsprechend 720 mg Dimethylfumarat), die minimale Dosis eine Tablette pro Tag (entsprechend 120 mg Dimethylfumarat). Nach einem Ansprechen auf die Therapie sollte die Dosierung auf eine

individuell erforderliche Erhaltungsdosis reduziert werden. Die Einnahme von Fumarsäureestern erfolgt täglich, weshalb 365 Behandlungstage veranschlagt werden.

Adalimumab

Adalimumab wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind (3).

Adalimumab wird subkutan mit einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche verabreicht (3). Es ergeben sich somit 26 Behandlungstage pro Jahr. Da es sich bei Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Adalimumab keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird.

Ciclosporin

Ciclosporin ist indiziert zur Behandlung der schweren Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist (4, 5).

Die Dosis beträgt minimal 2,5 mg/kg und maximal 5 mg/kg Körpergewicht, sollte aber nach Ansprechen individuell auf die niedrigste wirksame Dosis reduziert werden (4, 5).

Ciclosporin wird kontinuierlich verabreicht, allerdings beträgt die maximale Behandlungsdauer gemäß S3-Leitlinie maximal 2 Jahre. Da die Einnahme von Ciclosporin täglich erfolgt, werden 365 Behandlungstage veranschlagt.

Ixekizumab

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (6).

In der Erhaltungsdosis werden 80 mg Ixekizumab alle vier Wochen subkutan injiziert (6). Damit ergeben sich jährlich 13 Behandlungstage. Da es sich bei Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Ixekizumab keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird.

Methotrexat

Methotrexat ist zugelassen bei schweren Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (7, 8).

Für Methotrexat stehen sowohl Spritzen als auch Tabletten zur Verfügung. Da Patienten in der Versorgungsrealität auch mit Methotrexat-Fertigspritzen behandelt werden können, sind die Kosten, die der GKV entstehen, möglicherweise höher als die kostengünstigere orale Methotrexat-Therapie. Aus diesem Grund werden zusätzlich die Kosten der subkutan verabreichten Therapie mit Methotrexat dargestellt. Da davon ausgegangen wird, dass der Anteil der Verordnungen der Spritzen bei den Dermatologen nicht so hoch ist, werden diese

jedoch nicht zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV herangezogen, sondern nur die Kosten der Tabletten.

Die minimale Dosis für Methotrexat-Tabletten und -Fertigspritzen beträgt 7,5 mg, die Maximaldosis 30 mg einmal wöchentlich. Entsprechend wird von 52 Behandlungstagen ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Methotrexat keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird.

Phototherapie

In den Beschlüssen zur Frühen Nutzenbewertung von Guselkumab und Brodalumab wurde die ZVT geändert. Seit September 2017 sind alle Fertigarzneimittel in Deutschland mit einem Psoralen-Derivat, die zur Anwendung einer oralen PUVA-Therapie nötig sind, außer Vertrieb gesetzt worden. Somit können diese nicht mehr als ZVT herangezogen werden (9, 10). Auch in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch am 12.4.2018 wurde die ZVT für Risankizumab entsprechend angepasst (11). Gemäß diesen Beschlüssen kommen nun bei der Balneophototherapie nur noch Photosoletherapie und eine Schmalband-UV-B (NB-UV-B)-Therapie in Frage.

Balneophototherapie (Photosoletherapie)

Unter die Balneophototherapien fällt aufgrund der ZVT-Änderung nur noch die Photosoletherapie, für die eine synchrone und asynchrone Anwendung zur Verfügung steht (12). Synchrone Anwendung bedeutet hier die gleichzeitige Bestrahlung, in der Regel mit UV-B-Licht, während eines Sole-Bades. Bei der asynchronen Photosoletherapie badet der Patient zunächst in Totes-Meer-Salzwasser und wird anschließend mit UV-B-Licht bestrahlt (12).

Entsprechend der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung und dem G-BA-Beschluss zu Secukinumab beträgt die Anwendungsdauer einer Balneophototherapie im Allgemeinen drei bis fünf Einzelanwendungen pro Woche für maximal 35 Einzelanwendungen in einem Behandlungszyklus (13, 14). Ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Behandlungszyklus erfolgen. Folglich sind 70 Einzelanwendungen pro Jahr möglich (13).

NB UV-B-Bestrahlung

Laut S3-Leitlinie werden zunehmend schmale UV-B-Spektren im Wellenlängenbereich zwischen 300 und 320 nm eingesetzt. Die Bestrahlung sollte allerdings nur von Ärzten mit weitreichender klinischer Erfahrung durchgeführt werden. Patientenindividuelle Charakteristika, wie beispielsweise unterschiedliche Hauttypen, erfordern verschiedenste Therapieprotokolle. Somit erfolgt auch jede Behandlung patientenindividuell. Allgemein wird aber abhängig vom Hauttyp eine Dosis von 0,2 – 0,6 J/cm^2 empfohlen, die um 20 – 30 % bis auf 0,78 J/cm^2 gesteigert werden kann (15).

Die aktuelle S1-Leitlinie der deutschen dermatologischen Gesellschaft zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie empfiehlt, dass die Behandlung während einer akuten

Erkrankungsphase drei- bis fünfmal pro Woche erfolgen sollte (16). Je nach Schweregrad der Erkrankung wird die Dauer der Therapie eingestellt, sie sollte aber nach Erreichen der Symptomfreiheit beendet werden. Durchschnittlich wird ein Ansprechen nach vier bis sechs Wochen erreicht. Generell wird zwar keine maximale Anzahl an Behandlungstagen genannt, allerdings wird in der S3-Leitlinie darauf hingewiesen, dass es sich um eine für den Patienten zeitintensive Therapie handelt, die unter Umständen nicht mit dem beruflichen Alltag der Patienten zu vereinbaren ist. Des Weiteren wird die Phototherapie zwar zur Induktionstherapie, allerdings nicht zur Langzeitbehandlung empfohlen (15).

Secukinumab

Secukinumab ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (17).

Die Dosis beträgt 300 mg Secukinumab monatlich, was zu 12 Behandlungstagen pro Jahr führt (17). Da es sich bei Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Secukinumab keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Risankizumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: 1 x alle 12 Wochen (150 mg s. c.)	4,3
Zweckmäßige Vergleichstherapien im Teilanwendungsgebiet A			
Fumarsäureester	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A	Kontinuierlich: 1 - 3 x täglich (120 – 720 mg/Tag p. o.)	365
Adalimumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: 1 x alle 2 Wochen (40 mg s. c.)	26

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Ciclosporin	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A	Kontinuierlich: 2 x täglich (2,5 – 5 mg/kg/Tag p. o.)	365
Ixekizumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: 1 x alle 4 Wochen (80 mg s. c.)	13
Methotrexat	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A	Kontinuierlich: 1 x wöchentlich (7,5 – 30 mg/Woche p. o. oder s. c.)	52
Photosoletherapie	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A	In Zyklen: 3 - 5 x wöchentlich, maximal 35 Einzelanwendungen, neuer Behandlungszyklus frühestens nach 6 Monaten	patientenindividuell unterschiedlich, maximal 70[a]
NB UV-B	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A	patientenindividuell unterschiedlich, in akuter Krankheitsphase 3 – 5 x pro Woche	patientenindividuell unterschiedlich
Secukinumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: 1 x monatlich (300 mg s. c.)	12

[a] Der Behandlungsmodus für die Balneophototherapie beträgt gem. § 3 Abs. 1 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung 3 – 5x pro Woche; die Behandlung ist auf maximal 35 Einzelanwendungen beschränkt; ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Zyklus erfolgen

i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; NB: narrow band; p. o.: per os; s. c.: subkutan; UV-B: Ultraviolett B

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risankizumab	Zielpopulation	4,3	150 mg	645 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien im Teilanwendungsgebiet A				
Fumarsäureester	Zielpopulation im Teilanwen-dungsgebiet A	365	120 – 720 mg	43.800 – 262.800 mg
Adalimumab	Zielpopulation	26	40 mg	1.040 mg
Ciclosporin	Zielpopulation im Teilanwen-dungsgebiet A	365	2,5 – 5 mg/kg bei 82,7 kg[a]: 206,75 – 413,5 mg	912,5 – 1.825 mg/kg bei 82,7 kg[a]: 75.463,75 – 150.927,50 mg
Ixekizumab	Zielpopulation	13	80 mg	1.040 mg
Methotrexat	Zielpopulation im Teilanwen-dungsgebiet A	52	7,5 – 30 mg	390 – 1.560 mg
Photosoletherapie	Zielpopulation im Teilanwen-dungsgebiet A	patientenindi-viduell, max. 70	patientenin-dividuell	patientenindividuell
NB UV-B	Zielpopulation im Teilanwen-dungsgebiet A	patientenindi-viduell	patientenin-dividuell; Pro Behandlung 0,2 – 0,78 J/cm^2	patientenindividuell
Secukinumab	Zielpopulation	12	300 mg	3.600 mg
[a] Durchschnittsgewicht eines Psoriasis-Patienten, siehe Abschnitt 3.2.3, Gewichtsspezifische Unterschiede kg: Kilogramm; mg: Milligramm; NB: narrow band; UV-B: Ultraviolett B				
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				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

Die Berechnung des Jahresverbrauchs aller in Tabelle 3-10 aufgeführten Arzneimittel erfolgte unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformation. Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe multipliziert. Da der Verbrauch bei manchen Arzneimitteln mit einer Spanne angegeben ist, ergibt sich somit auch in manchen Fällen eine Spanne für den Jahresdurchschnittsverbrauch. Wird ein Arzneimittel gewichtsabhängig verabreicht (Ciclosporin) wurde das Durchschnittsgewicht eines Psoriasis-Patienten von 82,7 kg angenommen (siehe Abschnitt 3.2.3, Gewichtsspezifische Unterschiede) und entsprechend mit der Dosis multipliziert. Da die Phototherapie sowohl hinsichtlich Intensität der Strahlung als auch hinsichtlich der Behandlungstage pro Jahr patientenindividuell erfolgt, kann hier kein verlässlicher Wert zum Jahresdurchschnittsverbrauch angegeben werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Risankizumab	6.153,55 € (75 mg, 2 Fertigspritzen, PZN 15373617)	5.803,62 € [1,77 €[a], 348,16 €[b]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet A		
Fumarsäureester	624,18 € (120 mg, 200 Tabletten magensaftresistent, N3, PZN 1085240)	553,88 € [1,77 €[a], 68,53 €[b]]
Adalimumab	3.354,43 € (40 mg, 6 Fertigspritzen, N3, PZN 14338642)	3.164,36 € [1,77 €[a]; 188,30 €[b]]
Ciclosporin	100 mg: 116,30 €[c] (30 Kapseln, N3, PZN 757542) 25 mg: 105,85 €[c] (100 Kapseln, N3, PZN 4994670)	114,53 € [1,77 €[a]] 104,08 € [1,77 €[a]]
Ixekizumab	4.175,67 € (80 mg, 3 Fertigspritzen, PZN 12143437)	4.173,90 € [1,77 €[a]]
Methotrexat Tabletten	7,5 mg: 33,42 €[c] (30 Tabletten, N3, PZN 7211102) 15 mg: 57,45 €[c] (30 Tabletten, N3, PZN 4946659)	31,65 € [1,77 €[a]] 55,68 € [1,77 €[a]]
Methotrexat Fertigspritzen	7,5 mg: 162,26 €[c] (12 Fertigspritzen, N3, PZN 9221398) 30 mg: 335,15 €[c] (12 Fertigspritzen, N3, PZN 9668544)	160,49 € [1,77 €[a]] 333,38 € [1,77 €[a]]
Photosoletherapie	GOP 10350: Balneophototherapie: 43,07 €	43,07 €
NB-UV-B	GOP 30430: Selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimierten UV-Spektrums, je Sitzung: 5,95 €	5,95 €
Secukinumab	5.277,83 € (300 mg, 6 Fertigspritzen, PZN 10626717)	5.276,06 € [1,77 €[a]]

[a] Apothekenrabatt nach § 130 SGB V

[b] Herstellerrabatt nach § 130a SGB V

[c] Festbetrag

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; mg: Milligramm; N: Normgröße; Stk.: Stück, PZN: Pharmazentralnummer

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

Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (18) und der Verfahrensordnung des G-BA (19) im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe online (Stand 15.02.2019) entnommen.

Die angegebenen Kosten wurden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 €, Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V, sowie Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V) berechnet.

Angaben zu Gebührenordnungspositionen sind dem aktuellen EBM-Katalog mit Stand vom 1. Quartal 2019 entnommen. Den Berechnungen wird der aktuelle Punktwert für 2019 zugrunde gelegt.

Die Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße wird im Folgenden näher erläutert.

Risankizumab

Risankizumab steht nur in einer Packungsgröße mit zwei Fertigspritzen mit der Wirkstärke 75 mg zur Verfügung. Daher wird diese zur weiteren Kostenberechnung berücksichtigt.

Fumarsäureester

In Deutschland verfügbare Fumarsäureester-Präparate mit Zulassung zur Behandlung der Plaque-Psoriasis sind Fumaderm® und Skilarence, die jeweils in unterschiedlichen Packungsgrößen zur Verfügung stehen. Des Weiteren gibt es Fumaderm® initial und Skilarence 30 mg zur Initialtherapie, die allerdings im Rahmen der Kosten nicht weiter betrachtet werden, da hier nur auf die Erhaltungstherapie eingegangen wird. Aufgrund der Ergebnisse zur Frühen Nutzenbewertung für Skilarence und Guselkumab, ist allein Fumaderm® als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Kostenberechnung heranzuziehen (20, 21). Tabelle 3-12 dient der Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße.

Tabelle 3-12: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Fumarsäureester

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Apotheken-abgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Tablette in €[c]**
FUMADERM® 120 mg, Tabletten magensaftresistent, 70 Stk., PZN 729936	229,82 €	203,60 € [1,77 €[a]; 24,45 €[b]]	2,91 €
FUMADERM® 120 mg, Tabletten magensaftresistent, 100 Stk., PZN 3434288	319,47 €	283,22 € [1,77 €[a]; 34,48 €[b]]	2,83 €
FUMADERM® 120 mg, Tabletten magensaftresistent, 200 Stk., PZN 1085240	624,18 €	553,88 € [1,77 €[a]; 68,53 €[b]]	**2,77** €

[a] Apothekenrabatt nach § 130 SGB V

[b] Herstellerrabatt nach § 130a SGB V

[c] Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; Stk.: Stück, PZN: Pharmazentralnummer

Wie in Tabelle 3-12 ersichtlich, handelt es sich bei der Packung mit 200 enthaltenen Tabletten Fumaderm® um die wirtschaftlichste Alternative. Diese wird daher zur weiteren Kostenberechnung berücksichtigt.

Adalimumab

Adalimumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen gibt es in den Wirkstärken 20 mg, 40 mg und 80 mg. Die Dosierungen existieren in unterschiedlichen Packungsgrößen von ein, zwei, drei und sechs Fertigspritzen bzw. -pens (Fertigspritzen und -pens sind zum gleichen Preis erhältlich). Hier werden exemplarisch nur die Kosten der Fertigspritzen dargestellt.

Tabelle 3-13: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Adalimumab

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Apotheken-abgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Fertigspritze bzw. -pen in €[c]**
AMGEVITA 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 2 Stk., PZN 14269065	1.172,30 €	1.106,23 € [1,77 €[a]; 64,30 €[b]]	553,12 €
HULIO 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 2 Stk., PZN 14338613	1.144,64 €	1.080,10 € [1,77 €[a]; 62,77 €[b]]	540,05 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung in € (Apotheken-abgabepreis)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Fertigspritze bzw. -pen in €[c]
HUMIRA 40 mg/0,4 ml, Fertigspritze, 2 Stk., PZN 11515233	1911,47 €	1.803,81 € [1,77 €[a]; 105,89 €[b]]	901,91 €
HYRIMOZ 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 2 Stk., PZN 13974778	1.144,64 €	1.080,10 € [1,77 €[a]; 62,77 €[b]]	540,05 €
IMRALDI 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 2 Stk., PZN 14155982	1.144,64 €	1.080,10 € [1,77 €[a]; 62,77 €[b]]	540,05 €
AMGEVITA 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 6 Stk., PZN 14269088	3.420,27 €	3.226,44 € [1,77 €[a]; 192,06 €[b]]	537,74 €
HULIO 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 6 Stk., PZN 14338642	3.354,43 €	3.164,36 € [1,77 €[a]; 188,30 €[b]]	**527,39 €**
HUMIRA 40 mg/0,4 ml, Fertigspritze, 6 Stk., PZN 11515256	5.324,49 €	5.021,91 € [1,77 €[a]; 300,81 €[b]]	836,99 €
HYRIMOZ 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 6 Stk., PZN 13974784	3.354,43 €	3.164,36 € [1,77 €[a]; 188,30 €[b]]	**527,39 €**
IMRALDI 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 6 Stk., PZN 14156013	3.354,43 €	3.164,36 € [1,77 €[a]; 188,30 €[b]]	**527,39 €**
HUMIRA 80 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 1 Stk., PZN 13198570	1.911,47 €	1.803,81 € [1,77 €[a]; 105,89 €[b]]	1.803,81 €

[a] Apothekenrabatt nach § 130 SGB V
[b] Herstellerrabatt nach § 130a SGB V
[c] Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; Stk.: Stück; PZN: Pharmazentralnummer

Auch bei Verwendung der höheren Dosierung von 80 mg alle zwei Wochen stellt die Verwendung der Großpackung von 40 mg mit sechs Stück (HULIO, HYRIMOZ, IMRALDI) die wirtschaftlichste Alternative dar. Diese wird daher zur weiteren Kostenberechnung berücksichtigt.

Ciclosporin

Ciclosporin existiert in den Wirkstärken 10 mg, 25 mg, 50 mg und 100 mg. Die korrekte Dosierung wurde entsprechend dem Vorgehen des G-BA in der Frühen Nutzenbewertung zu

Guselkumab als ein Vielfaches von 25 mg bestimmt (22). Außerdem gibt es zwei Festbetragsgruppen: während Gruppe 1 Kapseln und Lösungen beinhaltet, die nicht auf Mikro-/Nanoemulsionsbasis oder kolloidal dispergiert sind, umfasst Gruppe 2 Kapseln und Lösungen, die auf Mikro-/Nanoemulsionsbasis oder kolloidal dispergiert sind. Die folgenden in die Berechnungen eingehenden Arzneimittel sind der Festbetragsgruppe 2 zuzuordnen (23). Da ein durchschnittlicher Psoriasis-Patient 82,7 kg wiegt, beträgt die untere Dosierung (2,5 mg pro kg Körpergewicht) 206,75 mg. Da allerdings die Dosierung nicht so genau erfolgen kann, wird auf die nächste Dosis gerundet (200 mg). Die untere Dosis beträgt somit 200 mg. Entsprechend beträgt die obere Dosierung (5 mg pro kg Körpergewicht) bei einem durchschnittlichen Psoriasis-Patienten 413,5 mg; dem Patienten werden allerdings 425 mg verabreicht. Entsprechend der unteren und der oberen Dosierung werden für die Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgrößen die Wirkstärken zu 100 mg und 25 mg herangezogen.

Tabelle 3-14: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Ciclosporin

Wirkstoff/ Handelsname	**Kosten pro Packung in € (Festbetrag)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Tablette in €[c]**
Ciclosporin HEXAL 25 mg, Kapseln, 30 Stk., PZN 747360	36,96 €[a]	35,19 € [1,77 €[b]]	1,17 €
SANDIMMUN Optoral 25 mg, Kapseln, 50 Stk. PZN 4680210	55,98 €[a]	54,21 € [1,77 €[b]]	1,08 €
Ciclosporin HEXAL 25 mg, Kapseln, 60 Stk., PZN 748945	65,74 €[a]	63,97 € [1,77 €[b]]	1,07 €
Ciclosporin HEXAL 25 mg, Kapseln, 90 Stk., PZN 755164	95,69 €[a]	93,92 € [1,77 €[b]]	**1,04 €**
Ciclosporin HEXAL 25 mg, Kapseln, 100 Stk., PZN 8867678	105,85 €[a]	104,08 € [1,77 €[b]]	**1,04 €**
SANDIMMUN Optoral 25 mg, Kapseln, 100 Stk., PZN 4994670	105,85 €[a]	104,08 € [1,77 €[b]]	**1,04 €**
Ciclosporin HEXAL 100 mg, Kapseln, 30 Stk., PZN 757542	116,30 € [a]	114,53 € [1,77 €[b]]	**3,82 €**
SANDIMMUN Optoral 100 mg, Kapseln, 50 Stk., PZN 4680233	193,48 €[a]	191,71 € [1,77 €[b]]	3,83 €

Wirkstoff/ Handelsname	Kosten pro Packung in € (Festbetrag)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Tablette in €[c]
Ciclosporin HEXAL 100 mg, Kapseln, 60 Stk., PZN 765547	233,03 €[a]	231,26 € [1,77 €[b]]	3,85 €
Ciclosporin HEXAL 100 mg, Kapseln, 90 Stk., PZN 765553	354,48 €[a]	352,71 € [1,77 €[b]]	3,92 €
Ciclosporin HEXAL 100 mg, Kapseln, 1000 Stk., PZN 8867690	395,71 €[a]	393,94 € [1,77 €[b]]	3,94 €
SANDIMMUN Optoral 100 mg, Kapseln, 100 Stk., PZN 4994693	395,71 €[a]	393,94 € [1,77 €[b]]	3,94 €

[a] Festbetrag
[b] Apothekenrabatt nach § 130 SGB V
[c] Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; Stk.: Stück, PZN: Pharmazentralnummer

Wie in Tabelle 3-14 ersichtlich, handelt es sich bei der Packung mit 30 enthaltenen Kapseln für die 100 mg Wirkstärke (Ciclosporin Hexal) um die wirtschaftlichste Alternative. Für die 25 mg Wirkstärke ist dies die Packung mit 90 (Ciclosporin Hexal) oder 100 enthaltenen Kapseln (Ciclosporin Hexal, SANDIMMUN Optoral). Diese Packungen werden daher zur weiteren Kostenberechnung berücksichtigt.

Ixekizumab

Ixekizumab steht in Deutschland in den Packungsgrößen mit zwei und drei Fertigpens bzw. Fertigspritzen zur Verfügung. Die beiden Darreichungsformen sind zum selben Preis erhältlich, deshalb werden hier nur exemplarisch die Kosten der Fertigspritzen dargestellt. In Tabelle 3-15 ist die Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Ixekizumab dargestellt.

Tabelle 3-15: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Ixekizumab Fertigspritzen

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Apotheken-abgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Fertigspritze in €[b]**
TALTZ 80 mg, Fertigspritze 2 Stk., PZN 12143408	2.802,89 €	2.801,12 € [1,77 €[a]]	1.400,56 €
TALTZ 80 mg, Fertigspritze 3 Stk., PZN 12143437	4.175,67 €	4.173,90 € [1,77 €[a]]	**1.391,30 €**
[a] Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [b] Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.			

Die größere Packung mit drei Fertigpens bzw. -spritzen stellt die wirtschaftlichste Alternative dar. Diese wird daher zur weiteren Kostenberechnung berücksichtigt.

Methotrexat

Wie in Abschnitt 3.3.1 erwähnt, stehen für Methotrexat Tabletten und Fertigspritzen zur Verfügung. Die Tabletten sind in unterschiedlichen Wirkstärken (7,5 – 15 mg) und jeweils unterschiedlichen Packungsgrößen (10 bis 30 Stück) verfügbar. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgen die minimale Dosierung mit Tabletten zu 7,5 mg und die maximale Dosierung mit Tabletten zu 15 mg.

Tabelle 3-16: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Methotrexat Tabletten

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Festbetrag)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Tablette in €[c]**
METEX 7,5 mg, Tabletten, 10 Stk., PZN 7211094	17,71 €[a]	15,94 € [1,77 €[b]]	1,59 €
MTX HEXAL 7,5 mg, Tabletten, 10 Stk., PZN 1315421	17,71 €[a]	15,93 € [1,77 €[b]]	1,59 €
METEX 7,5 mg, Tabletten, 12 Stk., PZN 5749990	19,30 €[a]	17,53 € [1,77 €[b]]	1,46 €
METEX 7,5 mg, Tabletten, 24 Stk., PZN 5850016	28,68 €[a]	26,91 € [1,77 €[b]]	1,12 €

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Festbetrag)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Tablette in €[c]**
METEX 7,5 mg, Tabletten, 30 Stk., PZN 7211102	33,42 €[a]	31,65 € [1,77 €[b]]	**1,06 €**
MTX HEXAL 7,5 mg, Tabletten, 30 Stk., PZN 1315591	33,42 €	31,65 € [1,77 €[b]]	**1,06 €**
MTX HEXAL 15 mg, Tabletten, 10 Stk., PZN 4946642	25,30 €[a]	23,53 € [1,77 €[b]]	2,35 €
MTX HEXAL 15 mg, Tabletten, 30 Stk., PZN 4946659	57,45 €[a]	55,68 € [1,77 €[b]]	**1,86 €**

[a] Festbetrag
[b] Apothekenrabatt nach § 130 SGB V
[c] Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; Stk.: Stück, PZN: Pharmazentralnummer

Wie in Tabelle 3-16 ersichtlich, handelt es sich bei der Packung mit 30 enthaltenen Tabletten jeweils für beide Wirkstärken (7,5 mg und 15 mg) um die wirtschaftlichste Alternative. Diese werden daher zur weiteren Kostenberechnung berücksichtigt.

Tabelle 3-17: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Methotrexat Fertigspritzen

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Festbetrag)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Fertigspritze in €[c]**
LANTAREL FS 7,5 mg, Fertigspritzen, 1 Stk., PZN 9221375	23,61 €[a]	21,84 € [1,77 €[b]]	21,84 €
LANTAREL FS 7,5 mg, Fertigspritzen, 5 Stk., PZN 9221381	74,04 €[a]	72,27 € [1,77 €[b]]	14,45 €
LANTAREL FS 7,5 mg, Fertigspritzen, 12 Stk., PZN 9221398	162,26 €[a]	160,49 € [1,77 €[b]]	**13,37 €**
METEX PEN 30 mg, Fertigspritzen, 1 Stk., PZN 9668515	38,03 €[a]	36,26 € [1,77 €[b]]	36,26 €
METEX PEN 30 mg, Fertigspritzen,	173,13 €[a]	171,36 € [1,77 €[b]]	28,56 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung in € (Festbetrag)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Fertigspritze in €[c]
6 Stk., PZN 9668538			
METEX PEN 30 mg, Fertigspritzen, 12 Stk., PZN 9668544	335,15 €[a]	333,38 € [1,77 €[b]]	**27,78 €**

[a] Festbetrag
[b] Apothekenrabatt nach § 130 SGB V
[c] Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; Stk.: Stück, PZN: Pharmazentralnummer

Die Fertigspritzen stehen in unterschiedlichen Wirkstärken (7,5 – 30 mg) und jeweils unterschiedlichen Packungsgrößen (1 bis 12 Stück) zur Verfügung. Es existiert ein Festbetrag. Wie in Tabelle 3-17 ersichtlich, handelt es sich bei der Packung mit 12 enthaltenen Fertigspritzen jeweils für beide Wirkstärken (7,5 mg und 30 mg) um die wirtschaftlichsten Alternativen. Diese werden daher zur weiteren Kostenberechnung berücksichtigt.

Phototherapie

Balneophototherapie

Für die Photosoletherapie fällt die Gebührenordnungsposition 10350 an (24). Damit ergeben sich pro Sitzung die folgenden Kosten für die GKV:

GOP-Ziffer 10350: selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimiertem UV-Spektrum 43,07 € (398 Punkte) (24).

NB UV-B

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

GOP-Ziffer 30430: selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimiertem UV-Spektrum 5,95 € (55 Punkte) (24).

Tabelle 3-18: Bestimmung der Kosten für Phototherapien

Bezeichnung der Therapie	**Bezeichnung der Leistung**	**Anzahl**	**Kosten pro Einheit**	**Kosten pro Patient pro Jahr**
Photosoletherapie	Balneophototherapie (GOP 10350)	patientenindividuell	43,07 €	patientenindividuell
NB-UV-B	Sitzung Schmalband UV-B (GOP 30430)	patientenindividuell	5,95 €	patientenindividuell
GOP: Gebührenordnungsposition; NB: narrow band, UV-B: Ultraviolett-B				

Secukinumab

In Deutschland steht Secukinumab in den Packungsgrößen mit zwei und sechs Fertigpens bzw. Fertigspritzen zur Verfügung. Die beiden Darreichungsformen sind zum selben Preis erhältlich, deshalb werden hier nur exemplarisch die Kosten der Fertigspritzen dargestellt. In Tabelle 3-19 erfolgt die Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Secukinumab.

Tabelle 3-19: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Secukinumab

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Apotheken-abgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Fertigspritze in €[b]**
COSENTYX 150 mg, Fertigspritzen, 2 Stk., PZN 10626686	1.797,50 €	1.795,73 € [1,77 €[a]]	897,87 €
COSENTYX 150 mg, Fertigspritzen, 6 Stk., PZN 10626692	5.277,83 €	5.276,06 € [1,77 €[a]]	**879,34 €**
[a] Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [b] Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; Stk.: Stück, PZN: Pharmazentralnummer			

Die größere Packung mit sechs Fertigpens bzw. -spritzen stellt die wirtschaftlichste Alternative dar. Diese wird daher zur weiteren Kostenberechnung berücksichtigt.

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 3-20 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risankizumab	Zielpopulation	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	1 x vor der Therapie	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien im Teilanwendungsgebiet A				
Fumarsäureester	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A	Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten	1 x vor der Therapie	1
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP)	1 x vor der Therapie	1
		Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Protein im Urin, Harnsediment)	1 x vor der Therapie	1
		Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten	1 x alle 4 Wochen	13
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP)	1 x alle 4 Wochen	13
		Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Protein im Urin, Harnsediment)	1 x alle 4 Wochen	13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Adalimumab	Zielpopulation	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	1 x vor der Therapie	1
		Röntgen-Thoraxaufnahme	1 x vor der Therapie	1
		HBs-Antigen	1 x vor der Therapie	1
		HBs-Antikörper	1 x vor der Therapie	1
		HBc-Antikörper	1 x vor der Therapie	1
		HBV-DNA	1 x vor der Therapie	1
Ciclosporin	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A	Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin und Harnstoff)	1 x monatlich	12
		Bestimmung von Bilirubin und leberbezogenen Parametern	1 x monatlich	12
Ixekizumab	Zielpopulation	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	1 x vor der Therapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Methotrexat	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A	Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten	1 x vor der Therapie	1
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	1 x vor der Therapie	1
		Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 x vor der Therapie	1
		Messung von Serumalbumin	1 x vor der Therapie	1
		virale Hepatitis-Serologie (A; B; C)	1 x vor der Therapie	1
		Messung des Methotrexat-Blutspiegels	1 x monatlich	12
		Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten	1 x monatlich	12
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	1 x monatlich	12
		Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin)	1 x monatlich	12
Secukinumab	Zielpopulation	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	1 x vor der Therapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
AP: alkaline Phosphatase; BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: Culture filtrate protein 10; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ESAT-6: early secreted antigenic target of 6 kDa; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Gamma-Glutamyl-Transferase; HBc: Hepatitis B core; HBs: Hepatitis B surface; HBV: Hepatitis B Virus; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie den Angaben der deutschen S3-Leitlinie entnommen (25).

Risankizumab

Vor Beginn der Behandlung mit Risankizumab sind die Patienten auf eine Tuberkulose-Infektion zu untersuchen (1). Hierfür werden eine quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Myobacterium tuberculosis-complex durchgeführt.

Fumarsäureester

Laut Fachinformation soll unter der Therapie mit Fumarsäureestern vor Therapiebeginn und alle vier Wochen das komplette Blutbild (inklusive Differentialblutbild und Thrombozyten) kontrolliert werden. In einem Behandlungsjahr ergeben sich damit insgesamt 13 Behandlungen. Des Weiteren sollten die leberbezogenen Enzyme sowie die Nierenfunktion zu Behandlungsbeginn und alle vier Wochen kontrolliert werden. Somit fallen auch hier 13 Behandlungen pro Jahr an (2).

Adalimumab

Bevor Patienten mit Adalimumab behandelt werden können, müssen sie auf aktive und inaktive Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Hierfür werden eine quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Myobacterium tuberculosis-complex sowie eine Röntgen-Thoraxaufnahme durchgeführt. Zudem müssen Patienten vor Therapiebeginn auf eine aktive Hepatitis B Virus (HBV)-Infektion untersucht werden (3).

Ciclosporin

Bei Patienten unter Ciclosporin-Behandlung müssen einmal im Monat die Nierenfunktion (Serumkreatinin und Harnstoff) kontrolliert und Bilirubin sowie leberbezogene Parameter bestimmt werden. Damit ergeben sich jeweils zwölf Behandlungen pro Jahr (4, 5).

Ixekizumab

Vor Therapiebeginn mit Ixekizumab muss sichergestellt sein, dass Patienten nicht an einer aktiven Tuberkulose leiden (6). Hierfür wird eine quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Myobacterium tuberculosis-complex durchgeführt.

Methotrexat

Vor der Behandlung mit Methotrexat-Tabletten und –Fertigspritzen müssen die Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance) sowie das Serumalbumin gemessen, ein Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten erstellt und die leberbezogenen Parameter wie alkalische Phosphatase (AP), GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) und GPT (Glutamat-Pyruvat-Transferase) und Bilirubin kontrolliert werden (7, 8). Außerdem muss eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (7). Während der Behandlung muss laut Fachinformation einmal monatlich eine Messung des Methotrexat-Blutspiegels erfolgen (8). Zusätzlich muss ein komplettes Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten erstellt werden und die leberbezogene Enzyme müssen kontrolliert werden (8). Darüber hinaus soll die Nierenfunktion (Serumkreatinin) einmal monatlich kontrolliert werden (7).

Phototherapie

Für die Phototherapie fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Secukinumab

Vor Therapiebeginn mit Secukinumab muss sichergestellt sein, dass Patienten nicht an einer aktiven Tuberkulose leiden (17). Hierfür werden eine quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Myobacterium tuberculosis-complex durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten:	
Vollständiger Blutstatus (GOP 32122)	1,10 €
Kontrolle leberbezogener Enzyme:	
Gamma-GT (GOP 32071)	0,25 €
AP (GOP 32068)	0,25 €
GPT (GOP 32070)	0,25 €
GOT (GOP 32069)	0,25 €
	Summe: 1,00 €
Bestimmung von Bilirubin (GOP 32058)	0,25 €
Messung des Methotrexat-Blutspiegels (GOP 32344)	23,90 €
Kontrolle der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance):	
Kreatinin, enzymatisch (GOP 32067)	0,40 €
Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance (GOP 32197)	10,00 €
Harnsäure (GOP 32064)	0,25 €
Gesamteiweiß (GOP 32056)	0,25 €
Glukose (GOP 32057)	0,25 €
Bilirubin gesamt (GOP 32058)	0,25 €
Bilirubin direkt (GOP 32059)	0,40 €
Cholesterin gesamt (GOP 32060)	0,25 €
HDL-Cholesterin (GOP 32061)	0,25 €
LDL-Cholesterin (GOP 32062)	0,25 €
Triglyceride (GOP 32063)	0,25 €
Harnstoff (GOP 32065)	0,25 €
Kreatinin-Jaff-Methode (GOP 32066)	0,25 €
Creatinkinase (GOP 32074)	0,25 €
LDH (GOP 32075)	0,40 €
Cholinesterase (GOP 32078)	0,40 €
Saure Phosphatase (GOP 32079)	0,25 €
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 €
Phosphor anorganisch (GOP 32086)	0,40 €
Lithium (GOP 32087)	0,60 €
Albumin (GOP 32435)	3,40 €
Cystatin C (GOP 32463)	9,70 €
	Summe: 29,95 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Protein im Urin, Harnsediment): Kreatinin, enzymatisch (GOP 32067) Harnstoff (GOP 32065) Gesamteiweiß im Liquor oder Harn (GOP 32237)	 0,40 € 0,25 € 6,30 € **Summe: 6,95** €
Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin und Harnstoff): Kreatinin, enzymatisch (GOP 32067) Harnstoff (GOP 32065)	 0,40 € 0,25 € **Summe: 0,65 €**
Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin): Kreatinin, enzymatisch (GOP 32067)	 0,40 €
Messung von Serumalbumin (GOP 32435)	3,40 €
Virus Hepatitis-Serologie (A, B, C): HAV-Antikörper (GOP 32612) HBs-Antikörper (GOP 32617) HCV-Antikörper (GOP 32618)	5,80 € 5,50 € 9,80 € **Summe: 21,10** €
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
HBV-DNA (GOP 32823)	89,50 €
Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, 2 Ebenen (GOP 34241) Konsiliarpauschale (GOP 24211)	16,45 € 4,76 € **Summe: 21,21** €
AP: alkalische Phosphatase; BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: Culture filtrate protein 10; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ESAT-6: early secreted antigenic target of 6 kDa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transferase; GT: Gamma-Glutamyl-Transferase; HAV: Hepatitis A Virus; HBc: Hepatitis B core; HBs: Hepatitis B surface; HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HDL: High Density Lipoprotein; LDH: Laktat-Dehydrogenase; LDL: Low Density Lipoprotein	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Die Kosten der jeweiligen Positionen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Fassung vom 1. Januar 2019 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) entnommen (24).

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (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 3-22: 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[a]**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[b]**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risankizumab	Zielpopulation im Teilanwendungs-gebiet A	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	(1 x 58,00 €) 58,00 €	1.148.400,00 € – 7.963.400,00 €
Summe Risankizumab			***58,00 €***	***1.148.400,00 € – 7.963.400,00 €***
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet A				
Fumarsäureester	Zielpopulation im Teilanwendungs-gebiet A	Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten	(1 x 1,10 €) 1,10 €	21.780 € – 151.030 €
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP)	(1 x 1,00 €) 1,00 €	19.800 € – 137.300 €
		Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Protein im Urin, Harnsediment)	(1 x 6,95 €) 6,95 €	137.610 € – 954.235 €

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[a]**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[b]**
		Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten	(13 x 1,10 €) 14,30 €	283.140,00 € – 1.963.390,00 €
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP)	(13 x 1,00 €) 13,00 €	257.400 € – 1.784.900 €
		Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Protein im Urin, Harnsediment)	(13 x 6,95 €) 90,35 €	1.788.930 € – 12.405.055 €
Summe Fumarsäureester			***126,70 €***	***2.508.660 € – 17.395.910 €***
Adalimumab	Zielpopulation im Teilanwendungs-gebiet A	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	(1 x 58,00 €) 58,00 €	1.148.400,00 € – 7.963.400,00 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme	(1 x 21,21 €) 21,21 €	419.958,00 € – 2.912.133,00 €
		HBs-Antigen	(1 x 5,50 €) 5,50 €	108.900,00 € – 755.150,00 €
		HBs-Antikörper	(1 x 5,50 €) 5,50 €	108.900,00 € – 755.150,00 €
		HBc-Antikörper	(1 x 5,90 €) 5,90 €	116.820,00 € – 810.070,00 €
		HBV-DNA	(1 x 89,50 €) 89,50 €	1.772.100,00 € – 12.288.350,00 €
Summe Adalimumab			***185,61 €***	***3.675.078,00 € – 25.484.253,00 €***

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro[a]**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[b]**
Ciclosporin	Zielpopulation im Teilanwendungs-gebiet A	Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin und Harnstoff)	(12 x 0,65 €) 7,80 €	154.440, 00 € – 1.070.940,00 €
		Bestimmung von Bilirubin und leberbezogenen Parametern	(12 x 1,25 €) 15,00 €	297.000,00 € – 2.059.500,00 €
Summe Ciclosporin			***22,80 €***	***451.440,00 € – 3.130.440,00 €***
Ixekizumab	Zielpopulation im Teilanwendungs-gebiet A	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	(1 x 58,00 €) 58,00 €	1.148.400,00 € – 7.963.400,00 €
Summe Ixekizumab			***58,00 €***	***1.148.400,00 € – 7.963.400,00 €***
Methotrexat	Zielpopulation im Teilanwendungs-gebiet A	Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten	(1 x 1,10 €) 1,10 €	21.780,00 € – 151.030,00 €
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	(1 x 1,25 €) 1,25 €	24.750,00 € – 171.625,00 €
		Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionspara meter mit Kreatinin-Clearance)	(1 x 29,95 €) 29,95 €	593.010,00 € – 4.112.135,00 €
		Messung von Serumalbumin	(1 x 3,40 €) 3,40 €	67.320,00 € – 466.820,00 €
		virale Hepatitis-Serologie (A; B; C)	(1 x 21,10 €) 21,10 €	417.780,00 € – 2.897.030,00 €
		Messung des Methotrexat-Blutspiegels	(12 x 23,90 €) 286,80 €	5.678.640,00 € – 39.377.640,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro[a]**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[b]**
		Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten	(12 x 1,10 €) 13,20 €	261.360,00 € – 1.812.360,00 €
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	(12 x 1,25 €) 15,00 €	297.000,00 € – 2.059.500,00 €
		Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin)	(12 x 0,40 €) 4,80 €	95.040,00 € – 659.040,00 €
Summe Methotrexat			***376,60 €***	***7.456.680,00 € – 51.707.180,00 €***
Secukinumab	Zielpopulation im Teilanwendungs-gebiet A	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	(1 x 58,00 €) 58,00 €	1.148.400,00 € – 7.963.400,00 €
Summe Secukinumab			***58,00 €***	***1.148.400,00 € – 7.963.400,00 €***

[a] Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

[b] Angaben zu Jahrestherapiekosten GKV basieren auf den gerundeten Jahrestherapiekosten pro Patient.

AP: alkalische Phosphatase; BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: Culture filtrate protein 10; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ESAT-6: early secreted antigenic target of 6 kDa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transferase; GT: Gamma-Glutamyl-Transferase; HBc: Hepatitis B core; HBs: Hepatitis B surface; HBV: Hepatitis B Virus; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) 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 3-23: 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**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a,b]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Risankizumab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A		
Arzneimittelkosten		24.955,57 €	494.120.286,00 € - 3.426.399.761,00 €
Zusätzliche GKV-Kosten		58,00 €	1.148.400,00 € - 7.963.400,00 €
Gesamtkosten		25.013,57 €	495.268.686,00 € - 3.434.363.161,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet A			
Fumarsäureester	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A		
Arzneimittelkosten		1.010,83 € - 6.064,99 €	20.014.434,00 € - 832.723.127,00 €
Zusätzliche GKV-Kosten		126,70 €	2.508.660,00 € - 17.395.910,00 €
Gesamtkosten		1.137,53 € - 6.191,69 €	22.523.094,00 € - 850.119.037,00 €
Adalimumab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A		
Arzneimittelkosten		13.712,23 €	271.502.154,00 € - 1.882.689.179,00 €
Zusätzliche GKV-Kosten		185,61 €	3.675.078,00 € - 25.484.253,00 €
Gesamtkosten		13.897,84 €	275.177.232,00 € - 1.908.173.432,00 €
Ciclosporin	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A		
Arzneimittelkosten		2.786,90 € - 5.953,69 €	55.180.554,00 € - 817.440.996,27 €
Zusätzliche GKV-Kosten		22,80 €	451.440,00 € - 3.130.440,00 €
Gesamtkosten		2.809,70 € - 5.976,49 €	55.631.994,00 € - 820.571.436,27 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a,b]**
Ixekizumab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A		
Arzneimittelkosten		18.086,90 €	358.120.620,00 € - 2.483.331.370,00 €
Zusätzliche GKV-Kosten		58,00 €	1.148.400,00 € - 7.963.400,00 €
Gesamtkosten		18.144,90 €	359.269.020,00 € - 2.491.294.770,00 €
Methotrexat (Tabletten)	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A		
Arzneimittelkosten		54,86 € - 193,02 €	1.086.228,00 € - 26.502.195,20 €
Zusätzliche GKV-Kosten		376,60 €	7.456.680,00 € - 51.707.180,00 €
Gesamtkosten		431,46 € - 569,62 €	8.542.908,00 € - 78.209.375,20 €
Photosoletherapie	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A	patientenindividuell	patientenindividuell
NB UV-B	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A	patientenindividuell	patientenindividuell
Secukinumab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A		
Arzneimittelkosten		21.104,24 €	417.863.952,00 € - 2.897.612.152,00 €
Zusätzliche GKV-Kosten		58,00 €	1.148.400,00 € - 7.963.400,00 €
Gesamtkosten		21.162,24 €	419.012.352,00 € - 2.905.575.552,00 €

[a] Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

[b] Angaben zu Jahrestherapiekosten GKV basieren auf den gerundeten Jahrestherapiekosten pro Patient.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NB: narrow band; UV-B: Ultraviolett B

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient wird die benötigte Anzahl an Pens/Fertigspritzen/Tabletten kaufmännisch gerundet und eventuell anfallender Verwurf berücksichtigt.

Risankizumab

Tabelle 3-24: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Risankizumab

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der Packung (inklusive Abzug gesetzlicher Rabatte) in €	Preis pro Fertigspritze in €	Verbrauch Fertigspritzen pro Jahr	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in € [a]
75 mg x 2 Stück	5.803,62 €	2.901,81 €	8,6 (2 Fertigspritzen pro Gabe, alle 12 Wochen)	24.955,57 €
[a] Die hier dargestellten Kosten ergeben sich aus Berechnungen mit nicht gerundeten Preisen (siehe (26)). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. mg: Milligramm				

Fumarsäureester

Tabelle 3-25: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Fumarsäureester

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der Packung (inklusive Abzug gesetzlicher Rabatte) in €	Preis pro Tablette in €	Verbrauch Tabletten pro Jahr	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in € [a]
120 mg x 200 Stück	553,88 €	2,77 €	365 - 2.190	1.010,83 € – 6.064,99 €
[a] Die hier dargestellten Kosten ergeben sich aus Berechnungen mit nicht gerundeten Preisen (siehe (26)). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. mg: Milligramm				

Adalimumab

Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Adalimumab

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der Packung (inklusive Abzug gesetzlicher Rabatte) in €	Preis pro Fertigspritze in €	Verbrauch Fertigspritzen pro Jahr	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in € [a]
40 mg x 6 Stück	3.164,36 €	527,39 €	26 Stück (1 Fertigspritze pro Gabe, 26 x pro Jahr)	13.712,23 €
[a] Die hier dargestellten Kosten ergeben sich aus Berechnungen mit nicht gerundeten Preisen (siehe (26)). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. mg: Milligramm				

Ciclosporin

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

Dosis/kg/ Tag	**Wirkstoffstärke/ Packungsgröße**	**Preis der Packung (inklusive Abzug gesetzlicher Rabatte) in €**	**Preis pro Kapsel in €**	**Verbrauch pro Gabe[a,b]**	**Verbrauch Kapseln pro Jahr**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €[c]**
2,5 mg[b]	100 mg x 30 Stück	114,53 €	3,82 €	2 x 100 mg	730 x 100 mg	2.786,90 €
5 mg[b]	100 mg x 30 Stück 25 mg x 100 Stück	114,53 € 104,08 €	3,82 € 1,04 €	4 x 100 mg 1 x 25 mg	1.460 x 100 mg 365 x 25 mg	5.953.69 €

[a] Bei einem Psoriasis-Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von 82,7 kg ergibt bei einer Dosierung von 2,5 - 5 mg/kg eine Gesamtdosis von 206,75 - 413,5 mg.

[b] Da die genaue Dosis nicht verabreicht werden kann, wird auf die nächste mögliche 25mg Dosis gerundet. Es entsteht somit effektiv ein Verbrauch von 200 - 425 mg pro Gabe.

[c] Die hier dargestellten Kosten ergeben sich aus Berechnungen mit nicht gerundeten Preisen (siehe (26)). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

mg: Milligramm

Ixekizumab

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	**Preis der Packung (inklusive Abzug gesetzlicher Rabatte) in €**	**Preis pro Fertigspritze in €**	**Verbrauch Fertigspritzen pro Jahr**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €[a]**
80 mg x 3 Stück	4.173,90 €	1.391,30 €	13 Stück (1 Fertigspritze pro Gabe, 13 x pro Jahr)	18.086,90 €

[a] Die hier dargestellten Kosten ergeben sich aus Berechnungen mit nicht gerundeten Preisen (siehe (26)). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

mg: Milligramm

Methotrexat Tabletten

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	**Preis der Packung (inklusive Abzug gesetzlicher Rabatte) in €**	**Preis pro Tablette in €**	**Verbrauch Tabletten pro Jahr**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €** [b]
7,5 mg x 30 Stück	31,65 €	1,06 €	52 (1 x 7,5 mg pro Gabe, 1 x wöchentlich	54,86 €
15 mg x 30 Stück	55,68 €	1,86 €	104 (2 x 15 mg pro Gabe, 1 x wöchentlich)	193,02 €

[a] Es wird eine Dosis von 7,5 - 30 mg pro Woche verabreicht. Damit ergibt sich eine Spanne von 390 - 1.560 mg pro Jahr. Je nach Dosierung kommen entweder 7,5 mg oder 15 mg Tabletten in Frage.

[b] Die hier dargestellten Kosten ergeben sich aus Berechnungen mit nicht gerundeten Preisen (siehe (26)). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

mg: Milligramm

Methotrexat Fertigspritzen

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	**Preis der Packung (inklusive Abzug gesetzlicher Rabatte) in €**	**Preis pro Fertigspritze in €**	**Verbrauch Fertigspritzen pro Jahr**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €** [a]
7,5 mg x 12 Stück	160,49 €	13,37 €	52 Stück (1 x 7,5 mg pro Gabe, 1 x wöchentlich	695,46 €
30 mg x 12 Stück	333,38 €	27,78 €	52 Stück (1 x 30 mg pro Gabe, 1 x wöchentlich)	1.444,56 €

[a] Die hier dargestellten Kosten ergeben sich aus Berechnungen mit nicht gerundeten Preisen (siehe (26)). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

mg: Milligramm

Secukinumab

Tabelle 3-31: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Secukinumab

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	**Preis der Packung (inklusive Abzug gesetzlicher Rabatte) in €**	**Preis pro Fertigspritze in €**	**Verbrauch Fertigspritze pro Jahr**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €** [a]
150 mg x 6 Stück	5.276,06 €	879,34 €	24 Stück (2 Fertigspritzen pro Gabe, 12 x pro Jahr)	21.104,24 €
[a] Die hier dargestellten Kosten ergeben sich aus Berechnungen mit nicht gerundeten Preisen (siehe (26)). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. mg: Milligramm				

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Aufgrund des dynamischen Marktumfeldes kann der Versorgungsanteil von Risankizumab nicht geschätzt werden.

Für die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen wird auf die Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 Bezug genommen.

Die geschätzte Anzahl der von der GKV zu versorgenden Patienten im Teilanwendungsgebiet A wurde in Abschnitt 3.2.4 mit 19.800 - 137.300 Patienten angegeben.

Die derzeitige medizinische Weiterentwicklung in der Indikation Psoriasis und den damit einhergehenden bereits erfolgten und zu erwartenden Zulassungen von neuen Arzneimitteln lassen eine realistische Schätzung der Versorgungsanteile für Risankizumab in den nächsten fünf Jahren nicht zu. Die in Abschnitt 3.2.2 beschriebene Unterversorgung der Patienten mit systemischen Therapien und die aufkommenden Therapieoptionen zur Behandlung der Psoriasis deuten an, dass in der Versorgungsrealität die Anzahl der mit Risankizumab behandelten Patienten deutlich kleiner ist als die Zielpopulation.

Im Teilanwendungsgebiet A stehen den Ärzten teilweise seit Jahrzehnten etablierte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Eine erstmalige Markteinführung eines Biologikums in diesem Anwendungsgebiet erfolgte 2015 mit Secukinumab. Die Anteile der einzelnen Therapieoptionen können nicht eindeutig zugeordnet werden, da oftmals die einzelnen Wirkstoffe für verschiedene Indikationen zugelassen sind. Im Hinblick auf den derzeitigen Behandlungsalgorithmus (siehe Abschnitt 3.2.2), der vorgibt, dass zunächst konventionelle systemische Therapien verordnet werden und Biologika erst eingesetzt werden sollen, wenn konventionelle systemische Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, unverträglich oder kontraindiziert sind, ist schwer abzuschätzen, wie sich die Versorgungsanteile der Biologika im Vergleich zu den kostengünstigeren konventionellen systemischen Therapien entwickeln werden. Mittelfristig ist von einer eher geringen, allerdings nicht quantifizierbaren Marktdurchdringung in dieser Population auszugehen.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Risankizumab im Versorgungsalltag existieren nicht. Dementsprechend werden Therapieabbrüche bei der Einschätzung des Versorgungsanteils nicht berücksichtigt.

Patienten mit Kontraindikationen

In der Fachinformation liegen in der Zielpopulation gegenwärtig folgende Einschränkungen der Anwendungsmöglichkeiten von Risankizumab aufgrund von Kontraindikationen vor: Hypersensitivität gegen die aktive Substanz oder einen derer Bestandteile.

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

Patientenpräferenzen

Individuelle Präferenzen der Patienten sollten bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden. Befragungen unter Psoriasis-Patienten ergeben, dass zu den wichtigsten Therapiezielen die Heilung der Hautveränderungen (ziemlich bzw. sehr wichtig für 94,8 % bzw. 93,3 % der Patienten) und eine schnelle Verbesserung der Symptome (ziemlich bzw. sehr wichtig für 94,5 % bzw. 94,2 % der Patienten) zählen (27, 28).

Ergebnisse aus den Studien UltIMMa-1 und -2 zeigen, dass Patienten unter Risankizumab eine deutliche Verbesserung ihrer Hautsymptomatik aufweisen und im weiteren Verlauf der Therapie mit Risankizumab bei den meisten Patienten ein komplettes Abklingen der Psoriasis-Plaques beobachtet werden kann. Da Risankizumab die für den Patienten wichtigsten Therapieziele erfüllt, kann davon ausgegangen werden, dass eine gewisse Präferenz der Patienten für eine Therapie mit Risankizumab vorliegen wird.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Generell erfolgt die Behandlung mit systemischen Therapien sowohl ambulant als auch stationär. Angesichts der üblichen Symptomatik wird von einer überwiegend ambulanten Behandlung ausgegangen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Therapiekosten (Abschnitt 3.3.5) wurden für alle potentiellen Patienten im Teilanwendungsgebiet A berechnet, also alle Psoriasis-Patienten, die für eine Behandlung mit Risankizumab infrage kommen. Wie im Abschnitt zum Versorgungsanteil dargestellt ist, entspricht eine Erstlinientherapie mit einem Biologikum jedoch nicht dem üblichen Behandlungsalgorithmus nach Empfehlung der deutschen S3-Leitline. Demnach stellt die Darstellung der Jahrestherapiekosten eine starke Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV dar. Die Zulassung weiterer Biologika in den vergangenen Jahren reduziert die tatsächlichen Jahrestherapiekosten für die GKV durch Risankizumab weiter.

Wie bereits beschrieben, ist jedoch eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Risankizumab zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Informationen zum Behandlungsmodus und Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels sowie der ZVT wurden den jeweiligen Fachinformationen und der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis entnommen. Im Falle der Balneophototherapie wurde auf einen G-

BA Beschluss zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses" zurückgegriffen. Das Durchschnittsgewicht eines Psoriasis-Patienten von 82,7 kg errechnete sich aus Angaben des PsoBest-, PsoPharm- und PsoHealth-Registers. Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pU und den Rabatten nach § 130a SGB V. Die Kosten der ZVT basieren auf den Angaben der Lauer Taxe (Stand 15.02.2019) zu Preisen, Rabatten, verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen. Die Gebührenordnungsposition der nichtmedikamentösen Therapieoptionen sowie die Angaben zu zusätzlich anfallenden Kosten für die GKV stammen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Fassung vom 1. Januar 2019). Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr beruhen auf tatsächlich zu verabreichenden Dosen inklusive eventuell anfallendem Verwurf oder Rundung der Dosis (wie bei der unteren Spanne der Ciclosporin-Dosis der Fall). Zusätzlich wurden Informationen aus bestehenden Beschlüssen des G-BA zur Frühen Nutzenbewertung in der Indikation Psoriasis herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi™ 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 04/2019) – Risankizumab. 2019.
2. Biogen GmbH. Fachinformation Fumaderm® initial Fumaderm® (Stand 02/2018) - Dimethylfumarat. 2018.
3. Mylan Healthcare GmbH. Fachinformation Hulio® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Hulio® 40 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand 12/2018) - Adalimumab. 2018.
4. Hexal AG. Fachinformation Ciclosporin HEXAL® 25 mg, 50 mg, 100 mg Weichkapseln (Stand 01/2016) - Ciclosporin. 2016.
5. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Sandimmun® Optoral Weichkapseln (Stand 07/2015) – Ciclosporin. 2015.
6. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz® (Stand 05/2018) – Ixekizumab. 2018.
7. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation medac metex® 7,5 mg / 10 mg Tabletten (Stand 05/2018) – Methotrexat. 2018.
8. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten (Stand 05/2018) - Methotrexat. 2018.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brodalumab. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3245/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_BAnz.pdf. [Zugriff am: 04.03.2019]

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Guselkumab. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3315/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_BAnz.pdf. [Zugriff am: 04.03.2019]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2018-B-013 – Risankizumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis. 2018.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Balneophototherapie - Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses" 2008. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_Abschluss.pdf. [Zugriff am: 06.03.2019]
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) - zuletzt geändert am 18. Oktober 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 16.01.2019 B5) in Kraft getreten am 17. Januar 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1749/MVV-RL-2018-10-18-iK-2019-01-17.pdf. [Zugriff am: 06.03.2019]
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf. [Zugriff am: 04.03.2019]
15. Boehncke W, Mrowietz, U., Ockenfels, H., Philipp, S., Reich, K., Rosenbach, T., Schlaeger, M., Schmid-Ott, G., Sebastian, M., Weberschock, T.,. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Appendix: „Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition“, Fortbestand der Empfehlungen vom Update 2011. 2018. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-001a_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2018-02.pdf. [Zugriff am: 07.03.2019]
16. Herzinger T, Berneburg M, Ghoreschi K, Gollnick H, Holzle E, Honigsmann H, et al. S1-Guidelines on UV phototherapy and photochemotherapy. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2016;14(8):853-76. Epub 2016/08/12.
17. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 10/2018) – Secukinumab. 2018.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07. 2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html. [Zugriff am: 04.03.2019]
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 1. November 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT

17.01.2019 B4 in Kraft getreten am 18. Januar. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf. [Zugriff am: 04.03.2019]

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4875/2018-03-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_D-316_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Guselkumab (Therapiekosten) 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5151/2018-07-24_AM-RL-XII_Guselkumab-Therapiekosten_D-330_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Guselkumab. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4987/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
23. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname - Stand 15.02.2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/festbetraege/2019/festbetraege-20190215.pdf. [Zugriff am: 06.03.2019]
24. Kassenärtzliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 1. Quartal 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_1._Quartal_2019.pdf. [Zugriff am: 06.03.2019]
25. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
26. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Berechnungen zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung. 2019.
27. Blome C, Gosau R, Radtke MA, Reich K, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. Archives of dermatological research. 2016;308(2):69-78. Epub 2015/12/22.
28. World Health Organization (WHO). Globaler Bericht zur Schuppenflechte. Deutsche Übersetzung des „Global Report on Psoriasis" 2016. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189-ger.pdf;jsessionid=7BC4AD3EFDA2CB9838F799D7AC27E9E9?sequence=11. [Zugriff am: 28.02.2019]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Risankizumab (Skyrizi™) entnommen (1).

Dosierung und Art der Anwendung

Skyrizi ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg (zwei 75-mg-Injektionen), verabreicht als subkutane Injektion in Woche 0, Woche 4 und danach alle 12 Wochen.

Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann es im Verlauf der Weiterbehandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

Versäumte Anwendung

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte diese so schnell wie möglich verabreicht werden. Danach sollte die Behandlung zu den regulär vorgesehenen Zeitpunkten fortgeführt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation zu Risankizumab (Skyrizi™)). Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten ≥ 65 Jahre vor.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Skyrizi durchgeführt. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Einschränkungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper haben, sodass keine Dosisanpassungen als

notwendig erachtet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation zu Risankizumab (Skyrizi™)).

Kinder und Jugendliche

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

Bei Kindern unter 6 Jahren gibt es im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis keinen relevanten Nutzen von Skyrizi.

Übergewichtige Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation zu Risankizumab (Skyrizi™)).

Art der Anwendung

Skyrizi wird als subkutane Injektion verabreicht. Die Injektionen sollten bei jeder Anwendung an unterschiedlichen Körperstellen (wie Oberschenkel oder Bauch) verabreicht werden. Stellen, an denen die Haut schmerzempfindlich, verletzt, gerötet, verhärtet oder von Psoriasis betroffen ist oder an denen sich ein Bluterguss befindet, sind nicht zu wählen. Die Injektion von Skyrizi am äußeren Oberarm darf nur von Angehörigen von Gesundheitsberufen oder einer pflegenden Person vorgenommen werden.

Nach entsprechender Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können Patienten Skyrizi selbst injizieren. Die Patienten sind anzuweisen sich zwei Fertigspritzen zu injizieren, um die gesamte 150-mg-Dosis zu erhalten. Vor der Anwendung ist der Abschnitt „Wie Skyrizi gespritzt wird“ im letzten Teil der Packungsbeilage vom Patienten zu lesen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation zu Risankizumab (Skyrizi™) genannten sonstigen Bestandteile.

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

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

Risankizumab kann das Infektionsrisiko erhöhen.

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion, einer rezidivierenden Infektion in der Anamnese oder mit bekannten Risikofaktoren für eine Infektion sollte Risankizumab mit Vorsicht

angewendet werden. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion sollte die Behandlung mit Risankizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird.

Mit Risankizumab behandelte Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch bedeutsamen chronischen oder akuten Infektion auftreten. Wenn ein Patient eine solche Infektion entwickelt oder auf eine Standardtherapie für die Infektion nicht anspricht, ist der Patient engmaschig zu überwachen und Risankizumab sollte bis zum Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

Tuberkulose

Vor Beginn der Behandlung mit Risankizumab sind die Patienten auf eine Tuberkulose(TB)-Infektion zu untersuchen. Patienten, die Risankizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Anamnese, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Behandlungsbeginn mit Risankizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Impfungen

Vor Einleitung der Therapie mit Risankizumab sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfempfehlungen die Durchführung aller vorgesehenen Impfungen erwogen werden. Wenn der Patient mit einem viralen oder bakteriellen Lebendimpfstoff geimpft wurde, wird empfohlen, mindestens 4 Wochen mit dem Beginn der Behandlung mit Risankizumab zu warten. Patienten, die mit Risankizumab behandelt werden, sollten während der Behandlung und für mindestens 21 Wochen nach der Behandlung keine Lebendimpfstoffe erhalten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation zu Risankizumab (Skyrizi™)).

Überempfindlichkeit

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 68,0 mg Sorbitol pro 150-mg-Dosis.

Der additive Effekt bei der Gabe von Produkten, die Sorbitol (oder Fruktose) enthalten, sowie die gleichzeitige Aufnahme von Sorbitol (oder Fruktose) über die Nahrung müssen berücksichtigt werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 150-mg-Dosis. Das heißt es ist praktisch natriumfrei.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es ist nicht zu erwarten, dass Risankizumab durch Leberenzyme verstoffwechselt oder über die Niere ausgeschieden wird. Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Risankizumab und

Inhibitoren, Induktoren oder Substraten von Enzymen, die Arzneimittel verstoffwechseln, sind nicht zu erwarten und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation zu Risankizumab (Skyrizi™)).

Begleitende Immunsuppressiva- oder Phototherapie

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 21 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Risankizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen hinsichtlich der Reproduktionstoxizität hin. Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Risankizumab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Risankizumab in die Muttermilch übergeht. Da humane Immunglobuline bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen (kurz danach nur noch in geringer Konzentration), kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob die Behandlung mit Risankizumab unterbrochen bzw. abgesetzt wird. Dabei sind sowohl die Vorteile des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Risankizumab für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege, die bei 13 % der Patienten auftraten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Risankizumab aus klinischen Studien (Tabelle 3-32) sind nach MedDRA-Systemorganklasse anhand folgender Einstufung gegliedert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000).

Tabelle 3-32: Auflistung von Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege[a]
	Häufig	Tinea-Infektionen[b]
	Gelegentlich	Follikulitis
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz[c]
Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue[d] Reaktionen an der Injektionsstelle[e]
[a] Einschließlich Atemwegsinfektion (viral, bakteriell oder nicht näher spezifiziert), Sinusitis (darunter akute Form), Rhinitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis (darunter virale Form), Tonsillitis [b] Einschließlich Tinea pedis, Tinea cruris, Tinea corporis, Tinea versicolor, Tinea manuum, Onychomykose [c] Einschließlich Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz, Sinuskopfschmerzen [d] Einschließlich Fatigue, Asthenie [e] Einschließlich Blauer Fleck an der Injektionsstelle, Erythem, Hämatom, Blutung, Reizung, Schmerz, Pruritus, Reaktion, Schwellung		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Während des gesamten Psoriasis-Studienprogramms, einschließlich Langzeitbehandlung mit Risankizumab, lag die Rate der Infektionen bei 75,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Der Großteil der Fälle war nicht schwerwiegend, von leichtem bis moderatem Schweregrad und führte nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Risankizumab. Die Rate der schwerwiegenden Infektionen lag bei 1,7 Ereignissen pro 100 Patientenjahre (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu Risankizumab (Skyrizi™)).

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine ist Risankizumab potenziell immunogen. Der Nachweis der Antikörperbildung hängt in hohem Maße von der Sensitivität und Spezifität des Assays ab.

Bei Studienteilnehmern, die in klinischen Studien zu Plaque-Psoriasis bis zu 52 Wochen mit Risankizumab mit der empfohlenen klinischen Dosis behandelt wurden, wurden bei 24 %

(263/1.079) der untersuchten Studienteilnehmer (unter Behandlung) Antikörper gegen den Wirkstoff und bei 14 % (150/1.079) neutralisierende Antikörper nachgewiesen.

Antikörper gegen Risankizumab, einschließlich neutralisierender Antikörper, standen bei den meisten Studienteilnehmern nicht mit Veränderungen des klinischen Ansprechens oder der Sicherheit in Zusammenhang. Bei den wenigen Studienteilnehmern (ca. 1 %, 7/1.000 zu Woche 16 und 6/598 zu Woche 52) mit hohem Antikörpertiter (> 128) schien das klinische Ansprechen geringer zu sein. Reaktionen an der Einstichstelle traten sowohl in der Kurzzeit- (16 Wochen; 2,7 % vs. 1,3 %), als auch Langezeitbehandlung (> 52 Wochen: 5,0 % vs. 3,3 %) häufiger in der Gruppe auf, die Antikörper gegen den Wirkstoff bildete, als in der Gruppe ohne Antikörper gegen den Wirkstoff. Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren alle von leichtem bis moderatem Schweregrad, keine davon waren schwerwiegend und führten in keinem Fall zu einem Abbruch der Behandlung mit Risankizumab.

Ältere Patienten

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten ≥ 65 Jahre vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in der Fachinformation zu Risankizumab (Skyrizi™) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Patientenpopulation.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die Angaben zu Bedingungen für das Inverkehrbringen wurden dem Anhang II B/C der SmPC zu Risankizumab (Skyrizi™) entnommen (2).

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

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

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Patientenpopulation.

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.

Die Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wurden dem Anhang II D der SmPC zu Risankizumab (Skyrizi™) entnommen (2).

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Patientenpopulation.

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.

Die folgenden Angaben wurden dem RMP; Version 1.5 entnommen (3). Eine Veröffentlichung des EPAR lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor.

Tabelle 3-33: Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken	**Maßnahmen zur Risikominimierung**
MACE[a]	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Es sind keine speziellen Maßnahmen bei Patienten, die Risankizumab erhalten, erforderlich; der derzeitige Therapiestandard ist angemessen. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine
Schwerwiegende Infektionen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Produktkennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.3, „Gegenanzeigen“ und Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine
Maligne Erkrankungen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Es sind keine speziellen Maßnahmen bei Patienten, die Risankizumab erhalten, erforderlich; der derzeitige Therapiestandard ist angemessen. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine
Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitt 4.3 der SmPC verweist auf Gegenanzeigen bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile. Nach Abschnitt 4.4 der SmPC soll bei Auftreten einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion die Behandlung mit Risankizumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine

Sicherheitsbedenken	**Maßnahmen zur Risikominimierung**
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitt 4.6 der SmPC: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine
Anwendung bei Patienten mit chronischer HBV- oder chronischer HCV-Infektion	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Es sind keine speziellen Maßnahmen bei Patienten, die Risankizumab erhalten, erforderlich; der derzeitige Therapiestandard ist angemessen. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine
Anwendung bei Patienten mit dokumentierter aktiver oder vermuteter Tumorerkrankung oder Tumorerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening, ausgenommen angemessen behandelte Basalzell- und Plattenepithelkarzinome der Haut sowie Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Es sind keine speziellen Maßnahmen bei Patienten, die Risankizumab erhalten, erforderlich; der derzeitige Therapiestandard ist angemessen. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine
Langzeitsicherheit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: keine Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine
MACE: Major Adverse Cardiac Events; SmPC: Summary of product characteristics	

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Patientenpopulation.

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.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Patientenpopulation.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen wurden der Fachinformation, der SmPC sowie dem RMP zu Risankizumab (Skyrizi™) entnommen (1-3).

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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi™ 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 04/2019) – Risankizumab. 2019.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Skyrizi™ - Risankizumab. 2019.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Core Risk Management Plan for Risankizumab (Skyrizi™); Version 1.5 (Stand 02/2019). 2019.