

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Risankizumab (Skyrizi™)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## **Modul 3 B**

*Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer  
Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie  
unzureichend angesprochen haben*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
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.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	82
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	83
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	86
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	86

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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.....	26
Tabelle 3-3: Inzidenz der Psoriasis in europäischen Ländern.....	30
Tabelle 3-4: Fünf-Jahres-Prognose für die Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in Deutschland .....	31
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet B von Risankizumab bei GKV-Versicherten.....	33
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-12: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Secukinumab.....	53
Tabelle 3-13: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Adalimumab .....	53
Tabelle 3-14: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Infliximab .....	55
Tabelle 3-15: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Ixekizumab Fertigspritzen.....	56
Tabelle 3-16: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Ustekinumab .....	56
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	61
Tabelle 3-19: 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).....	63
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	67
Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Risankizumab ....	68
Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Secukinumab .....	69
Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Adalimumab .....	69

Tabelle 3-24: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Infliximab ..... 70

Tabelle 3-25: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ixekizumab ..... 70

Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ustekinumab ..... 71

Tabelle 3-27: Auflistung von Nebenwirkungen in klinischen Studien ..... 80

Tabelle 3-28: Risk Management Plan ..... 84

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus der chronischen Psoriasis nach S3-Leitlinie. .... 20

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AP	Alkalische Phosphatase
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
BMI	Body Mass Index
DDD	Defined Daily Dose
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
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
p. o.	Per os, oral
PSOR	Psoriasis Susceptibility Region
PsA	Psoriasis Arthritis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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 <sup>a</sup>	Bezeichnung der ZVT
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen	Fumarsäureester <sup>b</sup> oder Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB <sup>c</sup> -UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab
<b>B</b>	<b>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben</b>	<b>Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab</b>
<p>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)</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB: narrow band; UV-B: Ultraviolett B; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Das vorliegende Modul 3B 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 B.

### 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,

2. die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA<sup>1</sup> (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab.“ (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,

2. die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben, ist

Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab.“ (3)

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**.

---

<sup>1</sup> Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.

*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 entnommen.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 0 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.

## 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- $\alpha$ , 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 Ausgangswertes 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  $BSA \leq 10$ ,  $PASI \leq 10$  und  $DLQI \leq 10$  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 Fehltag 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 systemische Therapie infrage kommen, zur Verfügung. Teilanwendungsgebiet B umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben.

#### **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).

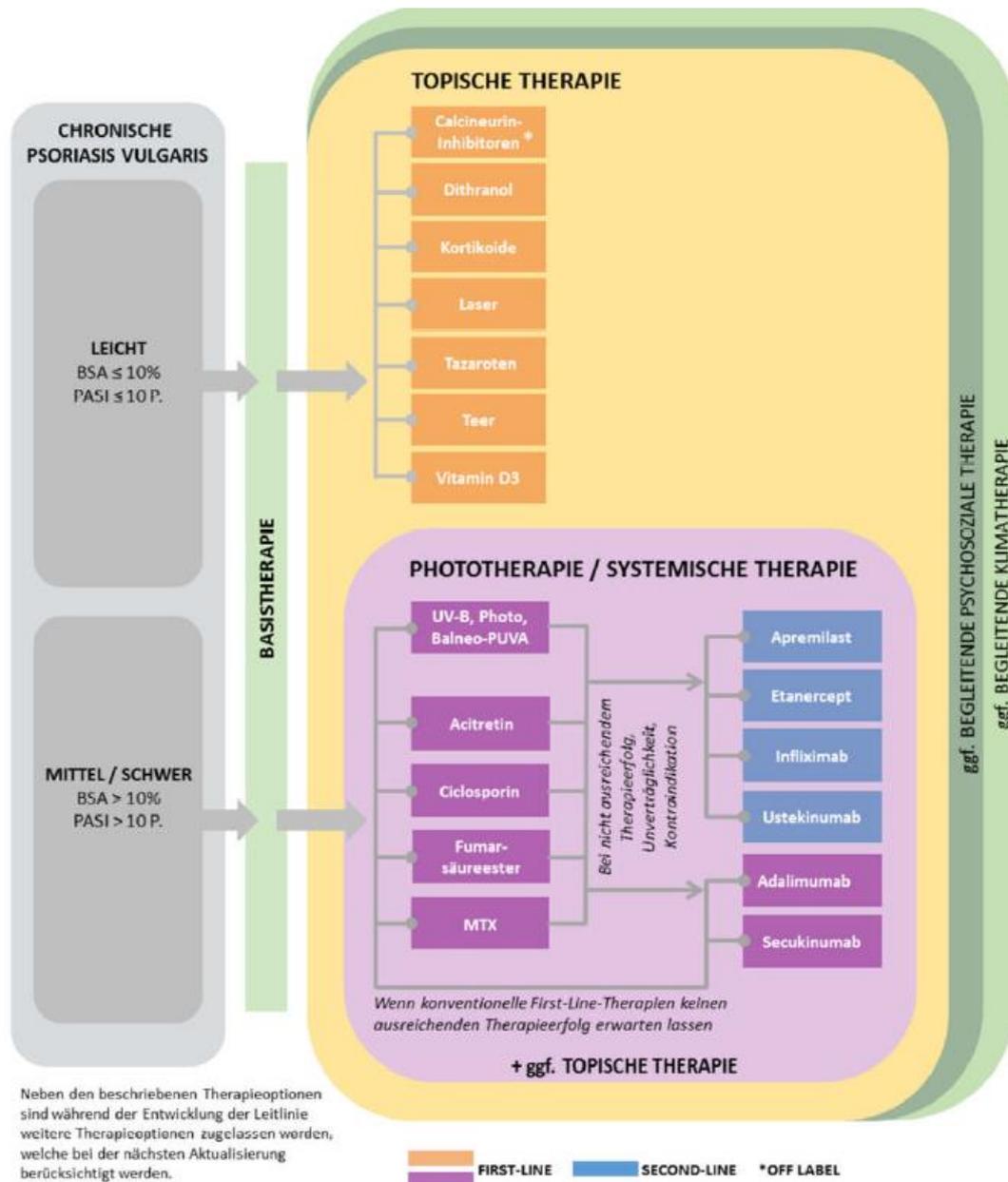


Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus der chronischen Psoriasis nach S3-Leitlinie.

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 3B umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben. Entsprechend werden hier die Limitationen der Therapieoptionen für diese Patienten beschrieben.

*Systemische Therapie – Biologika*

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 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.

Biologika sind konventionellen systemischen Therapien überlegen, da sie höhere Ansprechraten zeigen (79-82). Ein Teil der Patienten erreicht jedoch auch unter einer Biologika-Behandlung keine nahezu vollständige oder vollständige Erscheinungsfreiheit (5, 83). Beispielsweise zeigte die Mehrheit der Patienten unter Infliximab oder Ustekinumab kein vollständiges Ansprechen (81, 82). Auch Vide et al. beschreiben, dass einige Patienten nicht oder nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen oder im Laufe der Behandlung einen Wirkverlust erleidet (84).

Die Adhärenz der Patienten bei Behandlung mit einem Biologikum beträgt nach einem Jahr 53 – 90 %; nach zwei Jahren noch 37 – 83 % (85). Im Vergleich zu Adalimumab werden Therapien mit Infliximab und Etanercept früher abgebrochen. Eine Studie konnte zeigen, dass die mediane Dauer der Behandlung unter Adalimumab 59 Monate, unter Infliximab 44 Monaten und unter Etanercept 30 Monate betrug (86). Patienten unter Ustekinumab-Behandlung werden signifikant länger therapiert (86, 87). Die fehlende Therapietreue hängt dabei nicht nur mit einem Wirkverlust im Laufe der Behandlung sondern auch mit der Häufigkeit und Art der Anwendung und der Sicherheit der Behandlung zusammen (75, 85, 87).

*Systemische Therapie – Apremilast*

Da es sich bei Apremilast nicht um ein Biologikum handelt, wird es hier gesondert aufgeführt. Patienten unter Apremilast-Behandlung weisen im Vergleich zu Placebo ein besseres Ansprechen zu Woche 16 auf, jedoch wird von der großen Mehrheit der Patienten ein PASI 75 oder PASI 90 nicht erreicht: Einen PASI 75 erreichen demnach 33 % der Patienten, einen PASI 90 dagegen nur etwa 10 % der Patienten. Außerdem kann sich während der Therapie mit Apremilast im Laufe der Zeit ein Wirkverlust einstellen (71, 88). Bei der Behandlung mit Apremilast bestehen außerdem Bedenken hinsichtlich der Sicherheit. So ist die Therapie mit Apremilast mit Suizidgedanken und suizidalem Verhalten assoziiert; es kam unter Apremilast-Behandlung bereits zu Fällen vollendeten Suizids (89).

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 auf einen Verlust der Wirksamkeit oder der Verträglichkeit reagieren und somit 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 (90).

Die Studien zeigen sowohl im Vergleich mit Placebo, als auch mit den aktiven Komparatoren Adalimumab und Ustekinumab 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.

Zur frühen Nutzenbewertung von Risankizumab im Teilanwendungsgebiet B dienen die Studien UltIMMa-1 und -2. Bei beiden handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, multizentrische, internationale, doppelblinde Phase-III-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab und Placebo. Eingeschlossen wurden sowohl systemtherapienaive als auch bereits mit systemischen Therapien vorbehandelte Patienten. Für die frühe Nutzenbewertung wurden allerdings nur Patienten betrachtet, die bereits eine systemische Therapie erhalten haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber solchen Therapien vorliegt. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte hinsichtlich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschter Ereignisse werden in Modul 4B dargestellt.

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 steht mit Risankizumab ein weiteres Arzneimittel für Patienten zur Verfügung, die bereits auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben. Auch unter Systemtherapien kann es vorkommen, dass kein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, ein

verzögerter Wirkeintritt erfolgt bzw. es zu einem sekundären Wirkverlust kommt. In Teilanwendungsgebiet B wurden die Patienten bereits mit einer oder mehreren systemischen Therapien behandelt. Bei Patienten, bei denen schon eine oder mehrere Therapien versagt haben, ist ein Therapieerfolg oftmals schwieriger zu erreichen. Insbesondere für diese Patienten ist es durch den hohen Leidensdruck essentiell eine schnell und langanhaltend wirksame Therapie zu erhalten. Risankizumab deckt als langanhaltend wirksames Biologikum mit guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil den therapeutischen Bedarf auch in der Zweitlinientherapie im Bereich der Systemtherapien.

### **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 (91-96). Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen (97).

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten im Teilanwendungsgebiet B der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben, wird der G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Apremilast bzw. Ixekizumab herangezogen.

#### **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  $\geq 18$  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 <sup>a</sup>	Quelle
1. Ein-Jahres-Prävalenz der Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung	2004 – 2007	2,5 %	2.069.809	(5, 22, 51, 98-102)
2. Bevölkerung ≥18 Jahre	2017	84,0 %	1.738.640	(103)
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, 98)
<sup>a</sup> 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, 98-101). 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 (102).

#### **Schritt 2: Angaben Patienten ≥ 18 Jahre**

Für das Jahr 2017 wird ein Anteil an erwachsenen Patienten an der deutschen Gesamtbevölkerung von 84 % angenommen (103). 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. Verordnungs-kriterien 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 (98). 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 (104-106).

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 (104, 107). 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 (108).

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) (105).

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 (104).

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 (109). 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 (110).

Aus den angegebenen deutschen Studien ergibt sich ein gewichteter Mittelwert<sup>2</sup> von 82,7 kg. Dieser Wert liegt deutlich über dem Durchschnittsgewicht in der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77,0 kg (107).

### **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 (91-93, 95).

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) (111). 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 (112). Dieser Wert liegt innerhalb der Spanne bisher berichteter Inzidenzen der Übersichtsarbeit und kann somit als valide angenommen werden.

---

<sup>2</sup> 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) <sup>a</sup>	Jahr	Quelle
Systematisches Review von Michalek et al. (111)			
Italien	321 <sup>b</sup>	2001	(113)
Italien	230 <sup>b</sup>	2005	(113)
Niederlande	130	1987 – 1988	(114)
Niederlande	120	1995	(114)
Großbritannien	140	1996 – 1997	(115)
Weitere Publikationen			
Dänemark	139	2003 – 2012	(112)
<sup>a</sup> Die Angaben zur Inzidenz aus den einzelnen Publikationen wurden auf Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner umgerechnet.			
<sup>b</sup> 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 31.12.2016) 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, 98-101). 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) (116)

### 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](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)
<b>Risankizumab</b> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben <sup>a</sup>	37.440 – 112.192 <sup>b</sup>	32.400 – 97.100 <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Zielpopulation bezieht sich auf das Teilanwendungsgebiet B. <sup>b</sup> Angaben entsprechend der Frühen Nutzenbewertung von Apremilast (Modul 3A) und dem entsprechenden Beschluss des G-BA (96, 117) 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.*

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 (118). 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.

Bei Patienten, die mit einem Biologikum behandelt werden, kann davon ausgegangen werden, dass diese bereits eine konventionelle systemische Therapie erhalten haben oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber einer konventionellen systemischen Therapie vorliegt (5, 119). Eine Analyse des PsoBest-Registers ergab, dass zum Stand vom 11.02.2019 35 % der Patienten, die eine systemische Therapie erhalten, mit Biologika behandelt werden (120). Zur Bestimmung der Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet B wird deshalb dieser Anteil von 35 % aller systemisch behandelten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis herangezogen. Es ist somit von 10.329 - 55.267 Patienten, die bereits auf eine andere systemische Therapie unzureichend angesprochen haben, auszugehen. Hierbei kann

es allerdings zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen kommen, da Patienten, die innerhalb konventioneller systemischer Therapien auf eine andere konventionelle systemische Therapie umsteigen und somit zu Teilanwendungsgebiet B zu zählen wären, dabei nicht berücksichtigt werden. Es sind also tendenziell mehr Patienten im Teilanwendungsgebiet B zu erwarten.

Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet B 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, 98-103)
2. Anteil von 1. Patienten in GKV	2017 (Stichtag 31.12.2017)	86,25 %	98.372 - 526.352	(118)
3. Anteil von 2. Anzahl der Patienten, die systemisch behandelt werden	2008	30 %	29.512 - 157.906	(74)
<b>Teilanwendungsgebiet B</b> 4. Anteil von 3. Anzahl der Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben	2019	35 %	10.329 - 55.267	(120)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Anstatt der hier berechneten Patientenzahlen wird AbbVie für die weiteren Berechnungen die Patientenzahlen aus der frühen Nutzenbewertung von Apremilast verwenden, um sicherzustellen, dass es zu keiner Unterschätzung kommt (117, 121). Die Berechnung dieser Patientenzahlen wurde vom G-BA bereits als valide anerkannt (122). In Tabelle 3-5 werden somit die Patientenzahlen aus dem Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Apremilast eingetragen.

### 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 auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben <sup>a</sup>	beträchtlich <sup>b</sup>	32.400 – 97.100
<sup>a</sup> Teilanwendungsgebiet B <sup>b</sup> AbbVie erbringt den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab 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 B 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 B (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: 04.03.2019]
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/013-0011\\_S3\\_Therapie\\_Psoriasis-vulgaris\\_2017-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_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](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](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, Szepletowski 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, Langanbruch 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. Szepletowski 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. Patrino 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-Estebarez 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](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 Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*. 2011;73(5):308-13. Epub 2010/06/15. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland--Auswertung von Sekundärdaten 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](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](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 02/018) – 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 06/2018) – 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 10/2017) – Etanercept. 2017.
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](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, Ossenkuppele 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. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Arnold T, Schaarschmidt ML, Herr R, Fischer JE, Goerdts S, Peitsch WK. "Drug-Survival"-Raten und Gründe für 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.
86. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. The British journal of dermatology. 2015;172(1):244-52. Epub 2014/08/19.
87. 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.
88. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RG, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). Journal of the American Academy of Dermatology. 2015;73(1):37-49. Epub 2015/06/20.
89. Celgene Europe Ltd. Rote-Hand-Brief: Otezla (Apremilast): Neue wichtige Hinweise zu Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. 2016. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2016/20161108.pdf>. [Zugriff am: 06.03.2019]
90. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi™ 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 04/2019) – Risankizumab. 2019.
91. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2210/2017-11-21_Modul3A_Guselkumab.pdf). [Zugriff am: 04.03.2019]
92. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1815/2017-02-24_Modul3A_Ixekizumab.pdf). [Zugriff am: 04.03.2019]
93. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1816/2017-02-24_Modul3B_Ixekizumab.pdf). [Zugriff am: 04.03.2019]
94. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2062/2017-08-31_Modul3A_Brodalumab_Modul3.pdf). [Zugriff am: 15.02.2019]
95. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®). Modul 3A. 2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1816/2015-08-11\\_Modul3A\\_Secukinumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1816/2015-08-11_Modul3A_Secukinumab.pdf). [Zugriff am: 04.03.2019]

- [ba.de/downloads/92-975-861/2015-05-29\\_Modul3A\\_Secukinumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-861/2015-05-29_Modul3A_Secukinumab.pdf). [Zugriff am: 04.03.2019]
96. Celgene GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Apremilast (Otezla®). Modul 3A. 2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-790/2015-02-13\\_Modul3B\\_Apremilast.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-790/2015-02-13_Modul3B_Apremilast.pdf). [Zugriff am: 04.03.2019]
  97. 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.
  98. 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.
  99. 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.
  100. 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.
  101. 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.
  102. 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](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=DA98894FFE5E923EC1C0ABB642DAE00A.GO_1_5?operation=statistikenVerzeichnis). [Zugriff am: 15.02.2019]
  103. 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]
  104. 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.
  105. 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.
  106. 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.
  107. 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](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.02.2019]
  108. 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*.

109. 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.
110. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakhrazadeh 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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 Geneesk*. 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.
115. 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.
116. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2015. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.02.2019]
117. 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 – Apremilast. 2015.
118. 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](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf). [Zugriff am: 15.02.2019]
119. 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.
120. PsoBest. Aktuelle Einschlusszahlen. 2019. Verfügbar unter: <https://www.psobest.de/aktuelles/einschlusszahlen/>. [Zugriff am: 15.02.2019]
121. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Apremilast – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015. Verfügbar unter: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/92-975-793/2015-05-13\\_Apremilast\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.ba.de/downloads/92-975-793/2015-05-13_Apremilast_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf). [Zugriff am: 07.03.2019]
122. 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 – Apremilast. 2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3307/2015-08-06\\_AM-RL-XII\\_Apremilast\\_2015-02-15-D-151\\_TrG\\_2015-11-25.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3307/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_TrG_2015-11-25.pdf). [Zugriff am: 28.02.2019]

### 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<sup>3</sup>, 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Risankizumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 12 Wochen (150 mg s. c.)	4,3	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien im Teilanwendungsgebiet B</b>				
Secukinumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x monatlich (300 mg s. c.)	12	1
Adalimumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 2 Wochen (40 mg s. c.)	26	1
Infliximab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 8 Wochen (5 mg/kg i. v.)	6,5	1
Ixekizumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 4 Wochen (80 mg s. c.)	13	1
Ustekinumab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 12 Wochen (45 mg <sup>a</sup> oder 90 mg <sup>b</sup> s. c.)	4,3	1
<sup>a</sup> für Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 100 kg <sup>b</sup> für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; s. c.: subkutan				

<sup>3</sup> 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)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

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).

### Secukinumab

Secukinumab ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (2).

Die Dosis beträgt 300 mg Secukinumab monatlich, was zu 12 Behandlungstagen pro Jahr führt (2). Da es sich bei Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Secukinumab keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird.

### 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.

### Infliximab

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (4).

Die Dosierung für Infliximab beträgt 5 mg/kg alle 8 Wochen, was zu 6,5 Behandlungstagen pro Jahr führt (4). Da es sich bei Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, ist die Therapie

zeitlich nicht begrenzt, sodass für Infliximab keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird.

### **Ixekizumab**

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (5).

In der Erhaltungsdosis werden 80 mg Ixekizumab alle vier Wochen subkutan injiziert (5). 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.

### **Ustekinumab**

Ustekinumab ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (6).

Patienten mit einem Körpergewicht unter 100 kg erhalten 45 mg, Patienten mit mehr als 100 kg erhalten 90 mg Ustekinumab, jeweils alle 12 Wochen (6). Somit ergeben sich 4,3 Behandlungstage pro Jahr. Da es sich bei Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Ustekinumab 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Risankizumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 12 Wochen (150 mg s. c.)	4,3
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien im Teilanwendungsgebiet B</b>			
Secukinumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x monatlich (300 mg s. c.)	12
Adalimumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 2 Wochen (40 mg s. c.)	26
Infliximab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 8 Wochen (5 mg/kg i. v.)	6,5
Ixekizumab	Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 4 Wochen (80 mg s. c.)	13
Ustekinumab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 12 Wochen (45 mg <sup>a</sup> oder 90 mg <sup>b</sup> s. c.)	4,3
<sup>a</sup> für Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 100 kg <sup>b</sup> für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; s. c.: subkutan			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Risankizumab	Zielpopulation	4,3	150 mg	645 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien im Teilanwendungsgebiet B</b>				
Secukinumab	Zielpopulation	12	300 mg	3.600 mg
Adalimumab	Zielpopulation	26	40 mg	1.040 mg
Infliximab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B	6,5	5 mg/kg, bei 82,7 kg <sup>a</sup> : 413,5 mg	32,5 mg/kg, bei 82,7 kg <sup>a</sup> : 2.687,75 mg
Ixekizumab	Zielpopulation	13	80 mg	1.040 mg
Ustekinumab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B	4,3	45 mg <sup>b</sup> oder 90 mg <sup>c</sup>	193,5 mg oder 387 mg
<sup>a</sup> Durchschnittsgewicht eines Psoriasis-Patienten, siehe Abschnitt 3.2.3, Gewichtsspezifische Unterschiede <sup>b</sup> für Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 100 kg <sup>c</sup> für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg kg: Kilogramm; mg: Milligramm				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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. Wird ein Arzneimittel gewichtsabhängig verabreicht (Infliximab) wurde das Durchschnittsgewicht eines Psoriasis-Patienten von 82,7 kg angenommen (siehe

Abschnitt 3.2.3, Gewichtsspezifische Unterschiede) und entsprechend mit der Dosis multipliziert.

### 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Risankizumab	6.153,55 € (75 mg, 2 Fertigspritzen, PZN 15373617)	5.803,62 € [1,77 € <sup>a</sup> , 348,16 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet B</b>		
Secukinumab	5.277,83 € (300 mg, 6 Fertigspritzen, PZN 10626717)	5.276,06 € [1,77 € <sup>a</sup> ]
Adalimumab	3.354,43 € (40 mg, 6 Fertigspritzen, N3, PZN 14338642)	3.164,36 € [1,77 € <sup>a</sup> , 188,30 € <sup>b</sup> ]
Infliximab	3.649,77 € <sup>c</sup> (100 mg, Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 5 Stk., N2, PZN 72181)	3.648,00 € [1,77 € <sup>a</sup> ]
Ixekizumab	4.175,67 € (80 mg, 3 Fertigspritzen, PZN 12143437)	4.173,90 € [1,77 € <sup>a</sup> ]
Ustekinumab	5.110,75 € (45 mg bzw. 90 mg, 1 Fertigspritze, N1, PZN 6435986 bzw. 6435992)	4.820,38 € [1,77 € <sup>a</sup> , 288,60 € <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<p><sup>a</sup> Apothekenrabatt nach § 130 SGB V  <sup>b</sup> Herstellerrabatt nach § 130a SGB V  <sup>c</sup> Festbetrag  GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; Stk.: Stück;  PZN: Pharmazentralnummer</p>		

*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) (7) und der Verfahrensordnung des G-BA (8) 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) berechnet.

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.

### **Secukinumab**

In Deutschland steht Secukinumab in den Packungsgrößen mit zwei und sechs Fertigspritzen bzw. Fertigspritzen zur Verfügung. Die beiden Darreichungsformen sind zum selben Preis erhältlich, deshalb werden hier nur exemplarisch die Kosten der Fertigspritzen dargestellt. In Tabelle 3-12 erfolgt die Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Secukinumab.

Tabelle 3-12: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Secukinumab

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung in € (Apothekenabgabepreis)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Fertigspritze in € <sup>b</sup>
COSENTYX 150 mg, Fertigspritzen, 2 Stk., PZN 10626686	1.797,50 €	1.795,73 € [1,77 € <sup>a</sup> ]	897,87 €
COSENTYX 150 mg, Fertigspritzen, 6 Stk., PZN 10626692	5.277,83 €	5.276,06 € [1,77 € <sup>a</sup> ]	<b>879,34 €</b>

<sup>a</sup> Apothekenrabatt nach § 130 SGB V  
<sup>b</sup> 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 Fertigspritzen bzw. -spritzen stellt die wirtschaftlichste Alternative dar. 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 € (Apothekenabgabepreis)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Fertigspritze bzw. -pen in € <sup>c</sup>
AMGEVITA 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 2 Stk., PZN 14269065	1.172,30 €	1.106,23 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 64,30 € <sup>b</sup> ]	553,12 €
HULIO 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 2 Stk., PZN 14338613	1.144,64 €	1.080,10 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 62,77 € <sup>b</sup> ]	540,05 €
HUMIRA 40 mg/0,4 ml, Fertigspritze, 2 Stk., PZN 11515233	1.911,47 €	1.803,81 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 105,89 € <sup>b</sup> ]	901,91 €
HYRIMOZ 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 2 Stk., PZN 13974778	1.144,64 €	1.080,10 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 62,77 € <sup>b</sup> ]	540,05 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung in € (Apothekenabgabepreis)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Fertigspritze bzw. -pen in € <sup>c</sup>
IMRALDI 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 2 Stk., PZN 14155982	1.144,64 €	1.080,10 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 62,77 € <sup>b</sup> ]	540,05 €
AMGEVITA 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 6 Stk., PZN 14269088	3.420,27 €	3.226,44 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 192,06 € <sup>b</sup> ]	537,74 €
HULIO 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 6 Stk., PZN 14338642	3.354,43 €	3.164,36 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 188,30 € <sup>b</sup> ]	<b>527,39 €</b>
HUMIRA 40 mg/0,4 ml, Fertigspritze, 6 Stk., PZN 11515256	5.324,49 €	5.021,91 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 300,81 € <sup>b</sup> ]	836,99 €
HYRIMOZ 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 6 Stk., PZN 13974784	3.354,43 €	3.164,36 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 188,30 € <sup>b</sup> ]	<b>527,39 €</b>
IMRALDI 40 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 6 Stk., PZN 14156013	3.354,43 €	3.164,36 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 188,30 € <sup>b</sup> ]	<b>527,39 €</b>
HUMIRA 80 mg/0,8 ml, Fertigspritze, 1 Stk., PZN 13198570	1.911,47 €	1.803,81 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 105,89 € <sup>b</sup> ]	1.803,81 €
<sup>a</sup> Apothekenrabatt nach § 130 SGB V <sup>b</sup> Herstellerrabatt nach § 130a SGB V <sup>c</sup> 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.

### Infliximab

Für Infliximab steht nur eine Dosierung - 100 mg - zur Verfügung. Es besteht ein Festbetrag für das Pulver zur Herstellung einer Konzentrationslösung. Infliximab wird gewichtsabhängig dosiert. Bei einem Durchschnittsgewicht von 82,7 kg eines Psoriasis-Patienten berechnet sich somit eine Dosierung von 413,5 mg. Um korrekt zu dosieren werden damit pro Gabe 5 Durchstechflaschen verbraucht und es entsteht ein Verwurf von 86,5 mg.

Tabelle 3-14: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Infliximab

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung in € (Festbetrag)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Durchstechflasche in € <sup>c</sup>
REMICADE 100 mg, Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 2 Stk., PZN 1359648	1.482,16 € <sup>a</sup>	1.480,39 € [1,77 € <sup>b</sup> ]	740,20 €
REMICADE 100 mg, Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 3 Stk., PZN 1359654	2.203,80 € <sup>a</sup>	2.202,03 € [1,77 € <sup>b</sup> ]	734,01 €
REMICADE 100 mg, Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 4 Stk., PZN 67808	2.926,04 € <sup>a</sup>	2.924,27 € [1,77 € <sup>b</sup> ]	731,07 €
REMICADE 100 mg, Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 5 Stk., PZN 72181	3.649,77 € <sup>a</sup>	3.648,00 € [1,77 € <sup>b</sup> ]	<b>729,60 €</b>
<sup>a</sup> Festbetrag <sup>b</sup> Apothekenrabatt nach § 130 SGB V <sup>c</sup> Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer, Stk.: Stück			

Die größere Packung mit fünf Durchstechflaschen stellt die wirtschaftlichste Alternative dar. Diese wird daher zur weiteren Kostenberechnung berücksichtigt.

### Ixekizumab

Ixekizumab steht in Deutschland in den Packungsgrößen mit zwei und drei Fertigspritzen 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 € (Apothekenabgabepreis)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Fertigspritze in € <sup>b</sup>
TALTZ 80 mg, Fertigspritze 2 Stk., PZN 12143408	2.802,89 €	2.801,12 € [1,77 € <sup>a</sup> ]	1.400,56 €
TALTZ 80 mg, Fertigspritze 3 Stk., PZN 12143437	4.175,67 €	4.173,90 € [1,77 € <sup>a</sup> ]	<b>1.391,30 €</b>

<sup>a</sup> Apothekenrabatt nach § 130 SGB V  
<sup>b</sup> Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

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

### Ustekinumab

Ustekinumab steht nur in einer Packungsgröße, allerdings in unterschiedlichen Dosierungen und Verabreichungsarten, zur Behandlung der Plaque-Psoriasis zur Verfügung. Ustekinumab 45 mg ist als Injektionslösung in einer Durchstechflasche sowie in einer Fertigspritze in Vertrieb, 90 mg nur in einer Fertigspritze. Der Preis zwischen den unterschiedlichen Darreichungsformen ist allerdings identisch, weshalb hier nur exemplarisch der Preis der Fertigspritze dargestellt wird.

Tabelle 3-16: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Ustekinumab

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung in € (Apothekenabgabepreis)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Fertigspritze in € <sup>c</sup>
STELARA 45 mg, Fertigspritze, 1 Stk., PZN 6435986	5.110,75 €	4.820,38 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 288,60 € <sup>b</sup> ]	<b>4.820,38 €</b>
STELARA 90 mg, Fertigspritze, 1 Stk., PZN 6435992	5.110,75 €	4.820,38 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 288,60 € <sup>b</sup> ]	<b>4.820,38 €</b>

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

### 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 3-17 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Risankizumab	Zielpopulation	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- $\gamma$ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	1 x vor der Therapie	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien im Teilanwendungsgebiet B</b>				
Adalimumab	Zielpopulation	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- $\gamma$ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Infliximab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- $\gamma$ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	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
		Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge	1 x pro Behandlung	6,5
		Herstellung parenteraler Lsg. mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Behandlung	6,5
Ixekizumab	Zielpopulation	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- $\gamma$ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	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
Ustekinumab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- $\gamma$ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	1 x vor der Therapie	1
BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: Culture filtrate protein 10; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ESAT-6: early secreted antigenic target of 6 kDa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HB: Hepatitis B; HBc:Hepatitis B core; HBs: Hepatitis B surface; HBV: Hepatitis B Virus; Lsg: Lösung				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 (9).

### **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- $\gamma$  Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex durchgeführt.

### **Secukinumab**

Vor Therapiebeginn mit Secukinumab muss sichergestellt sein, dass Patienten nicht an einer aktiven Tuberkulose leiden (2). Hierfür werden eine quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- $\gamma$  Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex durchgeführt.

### **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- $\gamma$  Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex sowie eine Röntgen-Thoraxaufnahme durchgeführt.

Zudem müssen Patienten vor Therapiebeginn auf eine aktive Hepatitis B Virus (HBV)-Infektion untersucht werden (3).

### **Infliximab**

Patienten, die mit Infliximab behandelt werden sollen, müssen zuvor auf aktive und inaktive Tuberkulose- sowie HBV-Infektionen untersucht werden. Hierfür werden eine quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- $\gamma$  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. Es fallen außerdem bei jeder Behandlung Kosten für die Herstellung der parenteralen Lösung durch eine Apotheke an. Diese Kosten berechnen sich nach der Hilfstaxe (10) und fallen folglich 6,5 mal pro Jahr an. Zudem müssen die Patienten während der Behandlung hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen beobachtet werden (4).

### **Ixekizumab**

Vor Therapiebeginn mit Ixekizumab muss sichergestellt sein, dass Patienten nicht an einer aktiven Tuberkulose leiden (5). Hierfür werden eine quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- $\gamma$  Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Myobacterium tuberculosis-complex durchgeführt.

### **Ustekinumab**

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
HBV-DNA (GOP 32823)	89,50 €
Herstellung parenteraler Lsg. mit monoklonalem Antikörper (Anlage 3 Teil 2)	71,00 €
Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge (GOP 01510)	54,33 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- $\gamma$ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, 2 Ebenen (GOP 34241)	16,45 €
Konsiliarpauschale (GOP 24211)	4,76 €
	<b>Summe: 21,21 €</b>
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; HAV: Hepatitis A Virus; HBc: Hepatitis B core; HBs: Hepatitis B surface; HBV: Hepatitis B Virus; HDL: High Density Lipoprotein; LDH: Laktat-Dehydrogenase; LDL: Low Density Lipoprotein; Lsg: Lösung	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Neben der Fachinformation wird auch in der S3-Leitlinie auf die Überwachung der Patienten während und eine Stunde nach der Infusion von Infliximab hingewiesen. Die Kosten der jeweiligen Positionen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Fassung vom 1. Januar 2019 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) entnommen (11). Zusätzlich wird für die Herstellung einer parenteralen Lösung für Infliximab die Hilfstaxe, Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen, herangezogen (10).

*Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (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.*

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

Tabelle 3-19: 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 <sup>a</sup>	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Risankizumab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- $\gamma$ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	(1 x 58,00 €) 58,00 €	1.879.200,00 € – 5.631.800,00 €
<b>Summe Risankizumab</b>			<b>58,00 €</b>	<b>1.879.200,00 € – 5.631.800,00 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet B</b>				
Secukinumab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- $\gamma$ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	(1 x 58,00 €) 58,00 €	1.879.200,00 € – 5.631.800,00 €
<b>Summe Secukinumab</b>			<b>58,00 €</b>	<b>1.879.200,00 € – 5.631.800,00 €</b>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup>	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Adalimumab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- $\gamma$ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	(1 x 58,00 €) 58,00 €	1.879.200,00 € – 5.631.800,00 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme	(1 x 21,21 €) 21,21 €	687.204,00 € – 2.059.491,00 €
		HBs-Antigen	(1 x 5,50 €) 5,50 €	178.200,00 € – 534.050,00 €
		HBs-Antikörper	(1 x 5,50 €) 5,50 €	178.200,00 € – 534.050,00 €
		HBc-Antikörper	(1 x 5,90 €) 5,90 €	191.160,00 € – 572.890,00 €
		HBV-DNA	(1 x 89,50 €) 89,50 €	2.899.800,00 € – 8.690.450,00 €
<b>Summe Adalimumab</b>			<b>185,61 €</b>	<b>6.013.764,00 € – 18.022.731,00 €</b>
Infliximab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- $\gamma$ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	(1 x 58,00 €) 58,00 €	1.879.200,00 € – 5.631.800,00 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme	(1 x 21,21 €) 21,21 €	687.204,00 € – 2.059.491,00 €
		HBs-Antigen	(1 x 5,50 €) 5,50 €	178.200,00 € – 534.050,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup>	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>b</sup>
		HBs-Antikörper	(1 x 5,50 €) 5,50 €	178.200,00 € – 534.050,00 €
		HBc-Antikörper	(1 x 5,90 €) 5,90 €	191.160,00 € – 572.890,00 €
		HBV-DNA	(1 x 89,50 €) 89,50 €	2.899.800,00 € – 8.690.450,00 €
		Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge	(6,5 x 54,33 €) 353,145 €	11.441.898,00 € – 34.290.379,50 €
		Herstellung parenteraler Lsg. mit monoklonalen Antikörpern	(6,5 x 71,00 €) 461,50 €	14.952.600,00 € – 44.811.650,00 €
<b>Summe Infiximab</b>			<b>1.000,26 €</b>	<b>32.408.262,00 € – 97.124.760,50 €</b>
Ixekizumab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- $\gamma$ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	(1 x 58,00 €) 58,00 €	1.879.200,00 € – 5.631.800,00 €
<b>Summe Ixekizumab</b>			<b>58,00 €</b>	<b>1.879.200,00 € – 5.631.800,00 €</b>

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 <sup>a</sup>	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Ustekinumab	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- $\gamma$ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	(1 x 58,00 €) 58,00 €	1.879.200,00 € – 5.631.800,00 €
<b>Summe Ustekinumab</b>			<b>58,00 €</b>	<b>1.879.200,00 € – 5.631.800,00 €</b>
<p><sup>a</sup> Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p><sup>b</sup> Angaben zu Jahrestherapiekosten GKV basieren auf den gerundeten Jahrestherapiekosten pro Patient.</p> <p>BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: Culture filtrate protein 10; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ESAT-6: early secreted antigenic target of 6 kDa; HB: Hepatitis B; HBc: Hepatitis B core; HBs: Hepatitis B surface; HBV: Hepatitis B Virus; Lsg: Lösung</p>				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: 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 <sup>a,b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b>Risankizumab</b>	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B		
Arzneimittelkosten		24.955,57 €	808.560.468,00 € - 2.423.185.847,00 €
Zusätzliche GKV-Kosten		58,00 €	1.879.200,00 € - 5.631.800,00 €
Gesamtkosten		25.013,57 €	810.439.668,00 € - 2.428.817.647,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet B</b>			
<b>Secukinumab</b>	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B		
Arzneimittelkosten		21.104,24 €	683.777.376,00 € - 2.049.221.704,00 €
zusätzliche GKV-Kosten		58,00 €	1.879.200,00 € - 5.631.800,00 €
Gesamtkosten		21.162,24 €	685.656.576,00 € - 2.054.853.504,00 €
<b>Adalimumab</b>	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B		
Arzneimittelkosten		13.712,23 €	444.276.252,00 € - 1.331.457.533,00 €
zusätzliche GKV-Kosten		185,61 €	6.013.764,00 € - 18.022.731,00 €
Gesamtkosten		13.897,84 €	450.290.016,00 € - 1.349.480.264,00 €
<b>Infliximab</b>	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B		
Arzneimittelkosten		23.712,00 €	768.268.800,00 € - 2.302.435.200,00 €
zusätzliche GKV-Kosten		1.000,26 €	32.408.424,00 € - 97.125.246,00 €
Gesamtkosten		24.712,26 €	800.677.224,00 € - 2.399.560.446,00 €

<b>Ixekizumab</b>	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B		
Arzneimittelkosten		18.086,90 €	586.015.560,00 € - 1.756.237.990,00 €
zusätzliche GKV-Kosten		58,00 €	1.879.200,00 € - 5.631.800,00 €
Gesamtkosten		18.144,90 €	587.894.760,00 € - 1.761.869.790,00 €
<b>Ustekinumab</b>	Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B		
Arzneimittelkosten		20.727,63 €	671.575.212,00 € - 2.012.652.873,00 €
zusätzliche GKV-Kosten		58,00 €	1.879.200,00 € - 5.631.800,00 €
Gesamtkosten		20.785,63 €	673.454.412,00 € - 2.018.284.673,00 €
<p><sup>a</sup> 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.</p> <p><sup>b</sup> Angaben zu Jahrestherapiekosten GKV basieren auf den gerundeten Jahrestherapiekosten pro Patient.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

### 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 3-21: 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 € <sup>a</sup>
75 mg x 2 Stück	5.803,62 €	2.901,81 €	8,6 (2 Fertigspritzen pro Gabe, alle 12 Wochen)	24.955,57 €
<p><sup>a</sup> Die hier dargestellten Kosten ergeben sich aus Berechnungen mit nicht gerundeten Preisen (siehe (12)). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. mg: Milligramm</p>				

**Secukinumab**

Tabelle 3-22: 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 € <sup>a</sup>
150 mg x 6 Stück	5.276,06 €	879,34 €	24 Stück (2 Fertigspritzen pro Gabe, 12 x pro Jahr)	21.104,24 €

<sup>a</sup> Die hier dargestellten Kosten ergeben sich aus Berechnungen mit nicht gerundeten Preisen (siehe (12)). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.  
mg: Milligramm

**Adalimumab**

Tabelle 3-23: 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 € <sup>a</sup>
40 mg x 6 Stück	3.164,36 €	527,39 €	26 Stück (1 Fertigspritze pro Gabe, 26 x pro Jahr)	13.712,23 €

<sup>a</sup> Die hier dargestellten Kosten ergeben sich aus Berechnungen mit nicht gerundeten Preisen (siehe (12)). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.  
mg: Milligramm

**Infliximab**

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der Packung (inklusive Abzug gesetzlicher Rabatte) in €	Preis pro Infusionslösung in €	Verbrauch Infusionslösungen pro Jahr	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in € <sup>d</sup>
100 mg x 5 Stück	3.648,00 <sup>a</sup> €	729,60 €	32,5 <sup>b, c</sup> (5 Infusions- lösungen pro Gabe, alle 8 Wochen)	23.712,00 €
<p><sup>a</sup> Festbetrag</p> <p><sup>b</sup> Bei einem Psoriasis-Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von 82,7 kg ergibt sich bei einer Dosierung von 5 mg/kg eine Gesamtdosis pro Gabe von 413,5 mg.</p> <p><sup>c</sup> Um eine Dosis von 413,5 mg zu erreichen müssen 500 mg der Infusionslösung hergestellt und der Rest verworfen werden. Es entsteht somit effektiv ein höherer Verbrauch von 500 mg pro Gabe.</p> <p><sup>d</sup> Die hier dargestellten Kosten ergeben sich aus Berechnungen mit nicht gerundeten Preisen (siehe (12)). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>mg: Milligramm</p>				

**Ixekizumab**

Tabelle 3-25: 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	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € <sup>a</sup>
80 mg x 3 Stück	4.173,90 €	1.391,30 €	13 Stück (1 Fertigspritze pro Gabe, 13 x pro Jahr)	18.086,90 €
<p><sup>a</sup> Die hier dargestellten Kosten ergeben sich aus Berechnungen mit nicht gerundeten Preisen (siehe (12)). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>mg: Milligramm</p>				

**Ustekinumab**

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der Packung (inklusive Abzug gesetzlicher Rabatte) in €	Preis pro Fertigspritze in €	Verbrauch Fertigspritze pro Jahr	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € <sup>a</sup>
45 mg oder 90 mg x 1 Stück	4.820,38 €	4.820,38 €	4,3 (1 Fertigspritze pro Gabe, alle 12 Wochen)	20.727,63 €
<sup>a</sup> Die hier dargestellten Kosten ergeben sich aus Berechnungen mit nicht gerundeten Preisen (siehe (12)). 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 B wurde in Abschnitt 3.2.4 mit 32.400 - 97.100 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 B stehen den Ärzten etablierte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Die Anteile der einzelnen Therapieoptionen können nicht eindeutig zugeordnet werden, da oftmals die einzelnen Wirkstoffe für verschiedene Indikationen zugelassen sind. Auch weiterhin werden neue Therapieoptionen zugelassen, was eine realistische Abschätzung der Marktdurchdringung zusätzlich erschwert.

### **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 (13, 14).

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 B berechnet, also Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-

Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben. Eine konkrete Abschätzung des Versorgungsanteils kann nicht erfolgen. Die Zulassung weiterer Biologika in den vergangenen Jahren reduziert sicherlich die tatsächlichen Jahrestherapiekosten für die GKV durch Risankizumab deutlich.

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. 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. 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. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 10/2018) – Secukinumab. 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. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 10/2018) – Infliximab. 2018.
5. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz® (Stand 05/2018) – Ixekizumab. 2018.
6. 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.
7. 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]
8. 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](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf). [Zugriff am: 04.03.2019]
9. 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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf). [Zugriff am: 28.02.2019]
10. Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und Deutscher Apothekerverband (DAV). "Hilfstaxe" (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen): Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen (Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015). 2015. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage\\_3\\_der\\_Hilfstaxe\\_Stand\\_01102015.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf). [Zugriff am: 07.03.2019]
11. Kassenärztliche 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](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2019.pdf). [Zugriff am: 06.03.2019]

12. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Berechnungen zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung. 2019.
13. 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.
14. 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 Impfeempfehlungen 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 3-27) sind nach MedDRA-Systemorganklasse anhand folgender Einstufung gegliedert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Tabelle 3-27: Auflistung von Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege <sup>a</sup>
	Häufig	Tinea-Infektionen <sup>b</sup>
	Gelegentlich	Follikulitis
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Häufig	Kopfschmerz <sup>c</sup>
<b>Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Häufig	Pruritus
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Häufig	Fatigue <sup>d</sup> Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>e</sup>
<sup>a</sup> Einschließlich Atemwegsinfektion (viral, bakteriell oder nicht näher spezifiziert), Sinusitis (darunter akute Form), Rhinitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis (darunter virale Form), Tonsillitis <sup>b</sup> Einschließlich Tinea pedis, Tinea cruris, Tinea corporis, Tinea versicolor, Tinea manuum, Onychomykose <sup>c</sup> Einschließlich Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz, Sinuskopfschmerzen <sup>d</sup> Einschließlich Fatigue, Asthenie <sup>e</sup> 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<sup>TM</sup>)).

**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 in der Langzeitbehandlung (> 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  $\geq 65$  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 3-28: Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
MACE <sup>a</sup>	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Es sind keine speziellen Maßnahmen bei Patienten, die Risankizumab erhalten, erforderlich; der derzeitige Therapiestandard ist angemessen.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>
Schwerwiegende Infektionen	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Produktkennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.3, „Gegenanzeigen“ und Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>
Maligne Erkrankungen	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Es sind keine speziellen Maßnahmen bei Patienten, die Risankizumab erhalten, erforderlich; der derzeitige Therapiestandard ist angemessen.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>
Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> 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.</p> <p>Nach Abschnitt 4.4 der SmPC soll bei Auftreten einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion die Behandlung mit Risankizumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Abschnitt 4.6 der SmPC: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>
Anwendung bei Patienten mit chronischer HBV- oder chronischer HCV-Infektion	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Es sind keine speziellen Maßnahmen bei Patienten, die Risankizumab erhalten, erforderlich; der derzeitige Therapiestandard ist angemessen.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>
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	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Es sind keine speziellen Maßnahmen bei Patienten, die Risankizumab erhalten, erforderlich; der derzeitige Therapiestandard ist angemessen.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>
Langzeitsicherheit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>
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.