

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixekizumab (Taltz[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 B

Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht, die für eine systemische Therapie in Frage kommen

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

Stand: 23.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
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.....	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	55
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	58
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	58
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	64
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	65
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	65
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	67
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	67
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	68
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	69
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	70

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen	28
Tabelle 3-2: Prävalenzrate der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht	29
Tabelle 3-3: Fünf-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Patienten < 18 Jahre	30
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	34
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-8: Dosierung von Ixekizumab in Abhängigkeit vom Körpergewicht	44
Tabelle 3-9: Empfohlene Dosis Ustekinumab nach Körpergewicht	45
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	48
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	52
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	53
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	54
Tabelle 3-17: Dosierung von Ixekizumab in Abhängigkeit vom Körpergewicht	58
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß RMP	66
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	69

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der an der Pathogenese der Psoriasis beteiligten Zelltypen und Botenstoffe	15
Abbildung 3-2: Selektionskriterien für die Untersuchungspopulation 2018 zur Bestimmung der definierten Outcomes der Plaque-Psoriasis bei Personen < 18 Jahre.	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical Code (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code)
BKK	Betriebskrankenkasse
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
C	Celsius
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CD	Cluster of Differentiation
CYP	Cytochrom P450
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERAP1	Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEK	Gmünder Ersatzkasse
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBc	Hepatitis B Core-Antigen
HBs	Hepatitis B Surface-Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10
IFN	Interferon
IgG4	Immunglobulin G4 Subklasse
IL	Interleukin
IL-17R	IL-17-Rezeptor
IL-23R	IL-23-Rezeptor

IU	International Unit
kg	Kilogramm
LCE	Late Cornified Envelope
M2Q	Mindestens zwei Quartale
MAH	Marketing Authorisation Holder
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MwSt	Mehrwertsteuer
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Physician Global Assessment
PIP	Paediatric Investigation Plan (pädiatrisches Prüfkonzept)
PSORS	Psoriasis Susceptibility
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen plus UV-A
PZN	Pharmazentralnummer
Q4W	einmal alle vier Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TGF	Transforming Growth Factor
T _H -Zelle	T-Helferzelle
TNF	Tumornekrosefaktor
UV-B	Ultraviolett-B
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Ixekizumab (Taltz[®]) ist angezeigt für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1].

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für die frühe Nutzenbewertung von Ixekizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) benannt [2].

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung des G-BA und wählt für die vorliegende Nutzenbewertung Ustekinumab als ZVT.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nach § 8 Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung fand zwischen dem pU und dem G-BA am 27. Juni 2019 ein Beratungsgespräch statt (Beratungsanforderung 2019-B-096). Ein zentraler Aspekt des Beratungsgesprächs war die Festlegung der ZVT. Die Ergebnisse des Beratungsgesprächs wurden seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 10. Juli 2019 festgehalten. Als ZVT für Ixekizumab für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bestimmte der G-BA Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab. In diesem Zusammenhang merkte der G-BA an, dass sich anhand der vorliegenden Evidenz kein klinischer Vorteil für einen der drei Wirkstoffe ableiten lasse. Zudem führte der G-BA an, dass die jeweilige Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen sei. Demzufolge wurden vom G-BA für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, die Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der G-BA wies darauf hin, dass zu berücksichtigen sei, dass Ustekinumab erst für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren zugelassen ist [2]. Seit dem 20.01.2020 ist Ustekinumab auch für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis zugelassen [3].

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier anhand eines Evidenztransfers, für den Daten der vom pU durchgeführten IXORA-S Studie herangezogen werden. Die IXORA-S Studie diente der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf mindestens eine systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen plus UV-A) nur unzureichend angesprochen hatten, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorlag. Basierend auf den Daten der IXORA-S Studie sprach der G-BA bereits einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ixekizumab für erwachsene Patienten im genannten Anwendungsgebiet aus [4].

Im Rahmen des Zulassungsprozesses führte der pU die IXORA-PEDS Studie durch. Basierend auf einem Addendum zu der IXORA-PEDS Hauptstudie wurden Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis über 12 Wochen mit Ixekizumab, Placebo oder Etanercept behandelt. Das Addendum wurde durchgeführt, um Auflagen des von der European Medicines Agency (EMA) genehmigten pädiatrischen Prüfkonzepts (paediatric investigation plan, PIP) für Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zu erfüllen. Die Daten des Vergleichs zwischen Ixekizumab und Etanercept werden in Modul 4 ergänzend dargestellt, jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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 4. 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 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Informationen wurden der Niederschrift des G-BA entnommen, die die Ergebnisse des Beratungsgesprächs zwischen G-BA und pU aufführt. Weitere Dokumente wurden auf der Internetseite des G-BA bzw. der EMA identifiziert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Eli Lilly Nederland B. V. 2020. Fachinformation Taltz®(Stand: 06.2020).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 10. Juli 2019 2019. RE: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Ixekizumab bei Kindern und Jugendlichen. Empfänger Lilly, E.
3. European Medicines Agency. 2020. Stelara - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/stelara-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2017. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab. 17. August 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf [Zugriff am 01.07.2020].

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.

Einleitung

Psoriasis ist eine chronische, immun-vermittelte Erkrankung der Haut mit einer anerkannten genetischen Prädisposition [1; 2]. Bedingt durch die Assoziation mit einer Vielzahl an Komorbiditäten, wird die Psoriasis heutzutage allerdings nicht mehr nur als rein dermatologische sondern als systemische Erkrankung verstanden [2]. Man geht davon aus, dass die Ätiologie der Psoriasis auf einem Zusammenspiel zwischen genetischen und Umweltfaktoren, Infektionen sowie Einflüssen der Lebensführung basiert [1; 2]. Im Folgenden wird der Begriff Psoriasis für die Erkrankung im Allgemeinen verwendet, d.h. für jegliche Formen der Psoriasis, die im Kindes- und Jugendalter auftreten können. Spezifische Informationen zur Unterform der Plaque-Psoriasis werden unter dem Begriff Plaque-Psoriasis aufgeführt.

Bei etwa einem Drittel der erwachsenen Patienten mit Psoriasis liegt der Erkrankungsbeginn im Kindes- bzw. Jugendalter. Im Hinblick auf die Prävalenz von Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen existieren global betrachtet unterschiedliche Zahlen. Die Zahlen reichen von 0% in Taiwan bis zu 2,1% in Italien [3]. In Deutschland wurden mehrere Analysen bezüglich der Prävalenz von Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Die Ergebnisse in den neueren Publikationen liegen zwischen 0,40% und 0,45% [4; 5].

Psoriasis tritt in unterschiedlichen Erscheinungsbildern und Schweregraden auf. Die chronische Plaque-Psoriasis ist bei Kindern und Jugendlichen die häufigste Erscheinungsform der Erkrankung, etwa 70% der pädiatrischen Patienten mit Psoriasis leiden an dieser Unterart [6]. Charakteristisch für die Plaque-Psoriasis sind gut abgegrenzte entzündete Stellen, sogenannte Plaques, die typischerweise gerötet und mit übermäßiger silbrig-weißer Schuppung assoziiert sind und vorwiegend an den Streckseiten der Extremitäten sowie im Bereich der behaarten Kopfhaut, am Rumpf, an den Nägeln und im Gesicht auftreten [2; 3]. Bei manchen Kindern können die Plaques kleiner, dünner und weniger schuppig ausfallen als bei Erwachsenen [7]. Grundsätzlich ist das klinische Bild mit den charakteristischen erythemosquamösen Plaques dem der Erwachsenen jedoch ähnlich [6].

Generell sind das Gesicht und die Nägel die am häufigsten betroffenen Körperstellen bei pädiatrischen Patienten [3; 7]. Nagel-Psoriasis wird bei etwa einem Drittel der Kinder und

Jugendlichen beobachtet. Der Befall der Nägel geht mit einem erhöhten Risiko für eine spätere Psoriasis-Arthritis der Finger- und Zehengelenke einher [6]. Jungen sind häufiger von Nagelbefall betroffen als Mädchen [7].

Ein Befall der Kopfhaut tritt ebenfalls bei einem Großteil der pädiatrischen Patienten auf, wobei Mädchen stärker betroffen sind als Jungen. Bei den meist älteren Kindern bzw. Adoleszenten treten hierbei dicke, adhärente, weißliche Schuppen auf umschriebener Rötung auf und die Haargrenze wird typischerweise um 1-2 cm überschritten [6; 8].

Die Erkrankung ist zudem oft mit Juckreiz verbunden und verläuft häufig in Schüben [7; 9; 10].

Bedingt durch das Vorliegen der Hautsymptome, der damit häufig verbundenen Stigmatisierung sowie dem Auftreten von Begleitsymptomen wie beispielsweise Juckreiz ist die Lebensqualität von Kinder und Jugendlichen mit Psoriasis oftmals bedeutsam eingeschränkt [3; 6]. Basierend auf der chronischen Natur der Erkrankung, dem Vorliegen von physischen und psychiatrischen Komorbiditäten und der Einschränkung der Lebensqualität kann die Psoriasis bei betroffenen Kindern und Jugendlichen zu einem hohen Leidensdruck und einer nachhaltigen Beeinträchtigung des Lebensverlaufs führen [6].

Pathogenese der Erkrankung

Das Kennzeichen der Psoriasis ist eine anhaltende Entzündung, die zu unkontrollierter Proliferation und dysfunktionaler Differenzierung von Keratinozyten führt. Histologisch betrachtet zeigen die psoriatischen Plaques eine epidermale Hyperplasie, welche entzündliche Infiltrate überlagert, die sich aus dermalen dendritischen Zellen, Makrophagen, T-Zellen und Neutrophilen zusammensetzen. Zudem kommt es zur Neubildung von Blutgefäßen [1; 2]. Betrachtet man die pathogenen Mechanismen der Psoriasis, so scheinen keine relevanten Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen zu existieren [11].

Die Grundlage für die Entstehung und Aufrechterhaltung der psoriatischen Entzündung bilden fehlregulierte Reaktionen des angeborenen und adaptiven kutanen Immunsystems. Eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems durch endogene Gefahrensignale und Zytokine koexistiert charakteristischerweise in manchen Patienten mit einer autoinflammatorischen Chronifizierung und in anderen Patienten mit T-Zell vermittelten Autoimmun-Reaktionen. Die Erkrankung zeigt demnach Merkmale einer Autoimmunerkrankung vor einem (Auto)entzündlichen Hintergrund [2].

Die hauptsächlichen klinischen Symptome der Psoriasis sind an der äußersten aus Keratinozyten bestehenden Hautschicht sichtbar. Die Entwicklung der psoriatischen Plaques ist jedoch nicht auf eine Entzündung in der epidermalen Schicht begrenzt, sondern basiert vielmehr auf einer Interaktion der Keratinozyten mit vielen verschiedenen Zelltypen (Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems und des Gefäßsystems) innerhalb der dermalen Schicht der Haut. Die Pathogenese der Psoriasis kann in eine Initiierungsphase, die durch Traumata, Infektionen oder Medikamente getriggert werden kann, und eine Erhaltungsphase, die durch einen chronischen klinischen Progress charakterisiert ist, unterteilt werden [2].

In der initialen Phase der Erkrankung spielen dendritische Zellen eine wichtige Rolle. Bislang ist noch nicht genau verstanden, wie die Aktivierung der dendritischen Zellen bei der Psoriasis vonstattengeht. Möglicherweise erfolgt die Aktivierung von plasmazytoiden dendritischen Zellen durch Erkennung von antimikrobiellen Peptiden, die als Antwort auf eine Beschädigung von Keratinozyten sekretiert werden. Die aktivierten plasmazytoiden dendritischen Zellen, welche zum angeborenen Immunsystem gehören, produzieren nun Typ I Interferone (IFN- α und IFN- γ). Die Typ I Interferone fördern die Reifung von myeloischen dendritischen Zellen, welche in die Lymphknoten wandern und Tumornekrosefaktor (TNF)- α , Interleukin (IL)-12 und IL-23 sekretieren. Diese Zytokine werden zudem in großen Mengen von slan⁺ Monozyten sekretiert, die in psoriatischen Plaques gefunden werden. IL-12 und IL-23 steuern die Differenzierung und Proliferation der T-Helferzellen vom T_H1 bzw. T_H17 Typ [1; 2]. Hierbei wird die Differenzierung von naiven T-Zellen zu Zellen des T_H17 Typs zunächst über die ebenfalls von dermalen dendritischen Zellen produzierten Zytokine Transforming Growth Factor (TGF)- β und IL-6 induziert, dadurch steigt in den T_H17-Zellen u.a. die Expression des IL-23 Rezeptors. Eine folgende Exposition der T_H17-Zellen gegenüber IL-23 treibt die Differenzierung der Zellen weiter voran [1; 12]. T_H17-Zellen sekretieren wiederum die Zytokine IL-17, IL-21 und IL-22, welche schließlich die Proliferation von Keratinozyten in der Epidermis fördern. Zudem führt die T_H17 dominierte Entzündung zur Infiltration der Haut mit neutrophilen Granulozyten und zur Proliferation von dermalen Blutgefäßen [1; 2; 13].

Die Proliferation von Keratinozyten, die auch durch TNF- α und IFN- γ unterstützt wird, ist eines der Hauptmerkmale der Psoriasis. Keratinozyten sekretieren ihrerseits Zytokine (IL-1, IL-6, IL-23 und TNF- α), Chemokine sowie die bereits erwähnten antimikrobiellen Peptide und partizipieren damit aktiv an der inflammatorischen Kaskade. Die Aktivierung des adaptiven Immunsystems und die Rückkopplung durch die Keratinozyten unterhalten und verstärken demnach die psoriatische Entzündung [1; 2].

Die Rolle der T_H17-Zellen und des Zytokins IL-17A

Die inflammatorische Kaskade über die Achse TNF- α -IL-23-T_H17-Zellen ist charakteristisch für die Plaque-Psoriasis. Normalerweise regulieren T_H17-Zellen schützende Immunreaktionen, fördern das Abtöten mikrobieller Erreger und beseitigen pathogene Bakterien und Pilze durch die Induktion einer Inflammation des Gewebes. Im Fall der Psoriasis gilt das von T_H17-Zellen sekretierte IL-17 als zentrales Effektor-Zytokin, welches den in den Plaques stattfindenden Entzündungsprozess vermittelt. Die IL-17 Zytokin-Familie besteht aus 6 Mitgliedern: IL-17A bis F [1; 2]. Für die Psoriasis sind hauptsächlich IL-17A und IL-17F relevant, welche jeweils als Homodimer (A/A bzw. F/F) vorliegen. Zusätzlich existiert ein Heterodimer aus IL-17A und IL-17F (A/F). Beide Zytokine binden an denselben Rezeptor, wobei IL-17A einen stärkeren Effekt hervorruft als IL-17F und der Effekt des Heterodimers dazwischen liegt [2; 14]. Der IL-17-Rezeptor ist u.a. auf der Zelloberfläche von Keratinozyten zu finden und liegt in Form eines trimeren Komplexes vor. Dieser besteht aus zwei IL-17RA Untereinheiten und einer IL-17RC Untereinheit. Durch die Bindung von IL-17 an den Rezeptor-Komplex, wird das ACT1 Adapterprotein rekrutiert. Die Interaktion des IL-17-Rezeptors mit ACT1 führt wiederum zu der Aktivierung einer Reihe von intrazellulären Kinasen. Dies induziert die Proliferation der Keratinozyten und die Produktion der im vorherigen Abschnitt aufgeführten pro-

inflammatorischen Zytokine, Chemokine und antimikrobiellen Peptide (einschließlich β -Defensine), welche Neutrophile, Makrophagen und Lymphozyten rekrutieren. Dadurch kommt es zur Wanderung von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen und weiteren T-Zellen in die Dermis [1; 2; 15].

Zusammenfassend betrachtet, ist IL-17A ein essenzieller Mediator des Entzündungsgeschehens bei der Psoriasis. Es fördert den Entzündungsprozess, die Zerstörung des Gewebes sowie die Neoangiogenese und trägt somit entscheidend zum klinischen Bild der Psoriasis bei [16-19]. Die Rolle des Zytokins in der Psoriasis wird auch dadurch deutlich, dass die IL-17A Konzentration im Serum von Psoriatikern signifikant mit dem PASI Score korreliert [12].

T_H17 -Zellen, die zu den $CD4^+$ -Zellen gehören, gelten als Hauptquelle für IL-17A, das Zytokin kann aber auch unabhängig von einem IL-23 Stimulus von $\gamma\delta$ -T-Zellen produziert werden. Auch $CD8^+$ -Zellen, natürliche Killer-T-Zellen, Mastzellen und Neutrophile produzieren IL-17A [1; 2].

Ixekizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper der Immunglobulin G4 Subklasse (IgG4), der spezifisch an IL-17A bindet und dieses neutralisiert [20]. Die Substanz greift somit gezielt in die für die Plaque-Psoriasis charakteristische inflammatorische Kaskade ein.

Abbildung 3-1 zeigt eine vereinfachte Darstellung der Zelltypen und Botenstoffe, die an der Pathogenese der Psoriasis beteiligt sind.

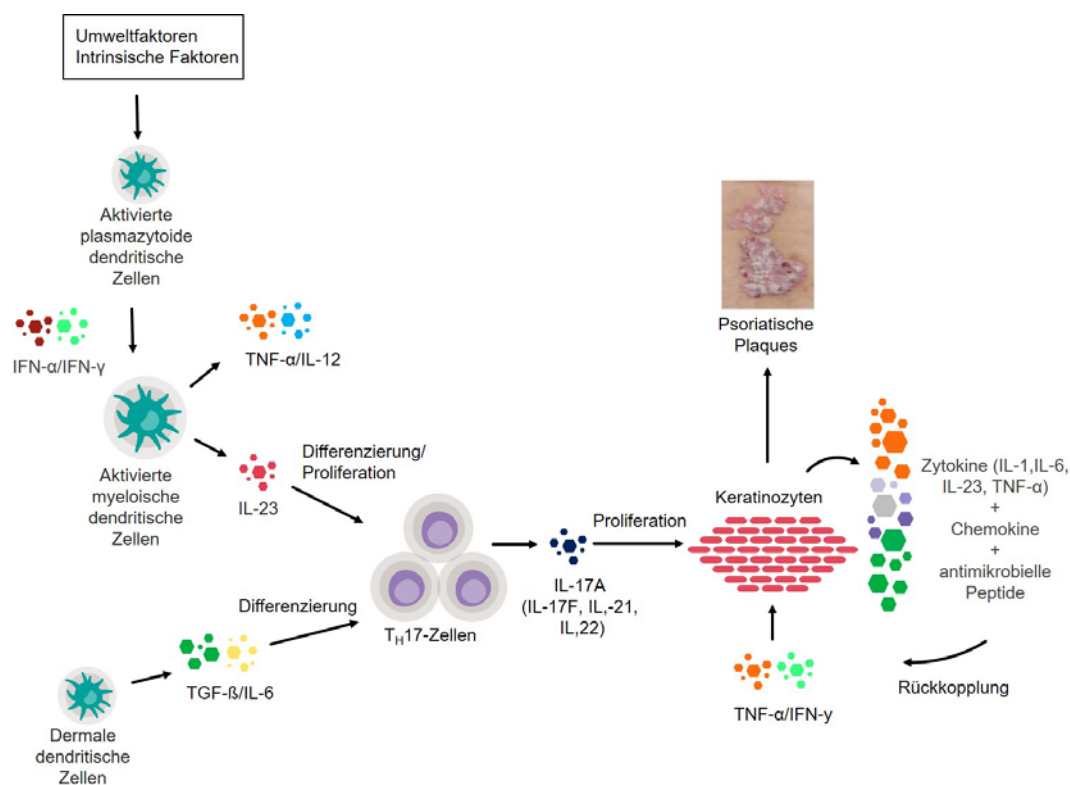


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der an der Pathogenese der Psoriasis beteiligten Zelltypen und Botenstoffe

Abkürzungen: IFN: Interferon; IL: Interleukin; T_H-Zelle: T-Helferzelle; TGF: Transforming Growth Factor; TNF: Tumornekrosefaktor.

IL-17A kann auch von $\gamma\delta$ -T-Zellen, CD8⁺-Zellen, natürlichen Killer-T-Zellen, Mastzellen und Neutrophilen produziert werden.

Genetische Risikofaktoren

Ergebnisse aus Familien- bzw. Zwillingsstudien liefern Hinweise auf einen starken genetischen Einfluss bei der Entstehung der Psoriasis. In familienbasierten Studien wurden für Kinder und Jugendliche folgende Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten einer Psoriasis ermittelt: 50%, wenn beide Elternteile Psoriatiker waren; 16%, wenn ein Elternteil an Psoriasis litt; 8%, wenn ein Geschwisterkind Psoriatiker war (ohne, dass die Eltern von der Erkrankung betroffen waren). Zudem wird davon ausgegangen, dass etwa ein Drittel der Psoriatiker einen Verwandten ersten Grades hat, der ebenfalls an der Krankheit leidet [21].

Bei Studien mit Zwillingen konnte für eineiige Zwillinge eine Konkordanzrate von 35-72% gezeigt werden, während die entsprechende Rate bei zweieiigen Zwillingen bei 15-23% lag. Bei eineiigen Zwillingen waren zudem das Alter bei Beginn der Erkrankung, die betroffenen Körperstellen, die Schwere und der Erkrankungsverlauf ähnlich. In keiner der Studien lag die Konkordanzrate bei 100%, sodass der Schluss nahe liegt, dass u.a. auch Umweltfaktoren eine Rolle bei der Krankheitsentstehung spielen [21].

Die Entstehung von Psoriasis ist mit verschiedenen genetischen Risikofaktoren assoziiert. Eine prospektive Kohortenstudie mit pädiatrischen Psoriatikern und gesunden Kindern und Jugendlichen kam zu dem Ergebnis, dass eine Verbindung zwischen dem Auftreten der Erkrankung im Kindesalter und dem Vorliegen des *HLA-C*06* Allels, einer Deletion der Gene *LCE3C* und *LCE3B* und Einzelnukleotid-Polymorphismen in den Gen-Loci *ERAP1* und *IL23R* existiert [22]. Die Psoriasis-Forschung hat einige Gen-Loci identifiziert, die allgemein als Suszeptibilitätsfaktoren für ein erhöhtes Risiko der Entstehung der Erkrankung gelten. Die entsprechenden chromosomalen Regionen werden als *Psoriasis Susceptibility (PSORS) 1* bis *10* bezeichnet. Der Suszeptibilitätslocus *PSORS1* auf Chromosom 6p21, welcher auch das *HLA-C*06* Allel umfasst, gilt als relevantester Risiko-Faktor für die Psoriasis und bildet einen Abschnitt des Haupthistokompatibilitätskomplexes (Major Histocompatibility Complex (MHC)) [23]. Die Gene *LCE3C* und *LCE3B* liegen auf dem Suszeptibilitätslocus *PSORS4* auf Chromosom 1q21. Eine Deletion der beiden Gene, deren Transkripte eine Rolle in der Differenzierung der Epidermis spielen, konnte bei Patienten mit Psoriasis und anderen Autoimmunerkrankungen häufig nachgewiesen werden [23; 24]. Eine Assoziation der Psoriasis mit Polymorphismen des *IL23R* Gens, welches für den IL23-Rezeptor kodiert, wird in der Literatur häufig beschrieben [25]. Das *ERAP1* Gen kodiert für eine Aminopeptidase, welche die Auswahl der Peptide reguliert, die im Rahmen einer Immunreaktion über HLA-Allele wie *HLA-C*06* an der Zelloberfläche präsentiert werden [22]. In der beschriebenen Kohortenstudie wurde keine Assoziation zwischen familiärer Prä-Disposition für die Erkrankung und dem Vorliegen des *HLA-C*06* Allels festgestellt. Dies lässt die Vermutung zu, dass im Hinblick auf die Vererbung der Erkrankung weitere genetische Faktoren eine Rolle spielen [22].

Umweltfaktoren

In der Literatur sind einige Umweltfaktoren beschrieben, die potenziell die Entstehung von Psoriasis im Kindes- und Jugendalter begünstigen. In einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie berichteten Kinder, die an Psoriasis erkrankten, häufiger als gesunde Kinder über Stress-Erfahrungen sowie über häusliche Exposition gegenüber Zigarettenrauch innerhalb des Jahres vor der Diagnose. Zudem hatten die Kinder, die an Psoriasis litten, eine höhere Wahrscheinlichkeit, einen hohen BMI ($> 26 \text{ kg/m}^2$) aufzuweisen als die Kontrollgruppe [26].

Bei der Psoriasis im Kindes- und Jugendalter kann die Erstmanifestation sowie das Auftreten von Erkrankungsschüben durch bakterielle Infektionen, insbesondere mit Streptokokken, sowie durch virale Infektionen getriggert werden [6; 7; 27]. Die Erkrankung kann auch durch physikalische, chemische, oder entzündliche Reize an der Haut, wie beispielsweise Operationen, Verletzungen, Sonnenbrand oder Kontaktekzeme ausgelöst werden. Dieser Zusammenhang wird auch als Köbner-Phänomen bezeichnet [7; 28].

Darüber hinaus wurde die Anwendung bestimmter Arzneimittel (Interferone, Wachstumshormone, Valproinsäure, Lithium, Betablocker, Impfungen (Influenza), Arzneimittel gegen Malaria) sowie das abrupte Absetzen von systemischen Kortikosteroiden in Zusammenhang mit der Entstehung und Verschlimmerung der Psoriasis im Kindes- und Jugendalter beschrieben. In der Literatur wurden zudem Fälle berichtet, bei denen Kinder bzw. Jugendliche, die zur Therapie einer Psoriasis oder anderer inflammatorischer bzw. Autoimmun-Erkrankungen einen TNF- α -Inhibitor erhielten, eine Psoriasis entwickelten bzw. ein erneutes Aufflammen einer bestehenden Psoriasis erlebten [6; 7].

Epidemiologische Daten geben Hinweise darauf, dass die Exposition gegenüber Sonnenlicht und die Sommersaison im Allgemeinen, den entzündlichen Status der psoriatischen Plaques verbessern kann [29].

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Zwei in Deutschland mit Hilfe von Krankenkassendaten durchgeführte Analysen zeigten, dass die Prävalenz für Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen auf lineare Weise mit dem Alter korreliert. In einer der Analysen nahm die Prävalenz der juvenilen Psoriasis von 0,13% bei Kindern im Alter zwischen 0 und 2 Jahren auf 0,67% bei Jugendlichen im Alter zwischen 14 und 18 Jahren zu [4]. Bei der zweiten Analyse zeigte sich ein ähnliches Bild, hier nahm die Prävalenz von 0,09% bei einjährigen Patienten auf 0,82% bei 18-Jährigen Patienten zu [5]. Laut der internationalen Literatur liegt das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn im Median bei 7-10 Jahren [30-33].

Mehrere Untersuchungen legen nahe, dass Mädchen häufiger von Psoriasis betroffen sind als Jungen [5; 34; 35]. So lag die Prävalenz in einer Analyse von deutschen Krankenkassendaten bei 0,44% für Mädchen und bei 0,35% für Jungen [5]. Zudem erkrankten Mädchen im Schnitt früher an der Erkrankung [7].

Die Inzidenz für Psoriasis im Kindes- und Jugendalter erhöht sich mit der Zeit, zwischen den Jahren 1970 und 2000 stieg die Inzidenz auf mehr als das Doppelte an [36]. Die steigenden

Zahlen sind möglicherweise auf das vermehrte Vorliegen von Trigger-Faktoren wie beispielsweise Stress, Infektionen, Traumata und Adipositas zurückzuführen [7].

Komorbiditäten der Erkrankung

Obwohl es sich bei der Psoriasis in erster Linie um eine Hauterkrankung handelt, liegt immer mehr Evidenz vor, dass die Krankheit auch im Kindes- und Jugendalter mit multiplen Komorbiditäten assoziiert ist [3]. Jüngere Studien zeigen, dass das Auftreten von Begleiterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis doppelt so oft vorkommt, wie bei gesunden Heranwachsenden [7]. Eine gut dokumentierte Komorbidität ist die Psoriasis-Arthritis, die durch einen Peak des Erstauftretens in der Kindheit in einem Alter zwischen 9 und 12 Jahren charakterisiert ist. Patienten mit dieser Begleiterkrankung leiden typischerweise an Oligoarthritis, welche die kleinen Gelenke betrifft, die an Händen und Füßen vorliegen [3].

Eine Analyse von Daten der Gmünder Ersatzkasse (GEK) zeigte bei pädiatrischen Psoriatikern eine signifikant erhöhte Prävalenz für Adipositas, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes und andere Formen des metabolischen Syndroms [4]. Kinder und Jugendliche, die unter Psoriasis leiden, sind etwa 3-mal häufiger von (zentraler) Adipositas betroffen als gesunde Altersgenossen [6]. In einer weiteren Erhebung mittels Daten der GEK war die Psoriasis Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen darüber hinaus mit erhöhten Raten für rheumatoide Arthritis und Morbus Crohn assoziiert. Der Morbus Crohn gehört zur Gruppe der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und trat bei den pädiatrischen Psoriatikern etwa 3-4-mal so oft wie in der Kontrollgruppe auf. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen werden bei Kindern und Jugendlichen im Durchschnitt im Alter von etwa 12 Jahren diagnostiziert [37; 38]. Internationale Daten berichten zudem davon, dass die Psoriasis im Kindes- und Jugendalter mit dem Auftreten von Zöliakie und Asthma assoziiert sein kann [3].

Die Verknüpfung mit einer Vielzahl an Begleiterkrankungen zeigt, dass die der Psoriasis zugrunde liegenden entzündlichen Prozesse nicht auf die Haut limitiert sind, sondern auch verschiedene Organsysteme betreffen. Daher wird in der Literatur postuliert, dass die Psoriasis eine systemische Erkrankung und nicht eine rein dermatologische Erscheinung ist [2]. Es ist wahrscheinlich, dass eine mit der Psoriasis assoziierte chronische systemische Entzündung mit den beobachteten kardio-metabolischen Begleiterkrankungen in Verbindung steht [7].

Lebensqualität

Kinder und Jugendliche, die an Psoriasis erkrankt sind, haben im Allgemeinen eine schlechtere Lebensqualität als gesunde Altersgenossen, da sie neben den Hautsymptomen an Symptomen wie Juckreiz und Ermüdung leiden und sich stigmatisiert fühlen. Dies trifft auch auf Kinder und Jugendliche mit einem milden Verlauf der Erkrankung zu [3]. Das Vorliegen von Psoriasis kann einen signifikanten Einfluss auf das Selbstwertgefühl sowie auf familiäre und soziale Beziehungen haben [9]. Kinder und Jugendliche mit der Diagnose Psoriasis weisen laut Studiendaten dasselbe Level an psychischem Stress auf wie pädiatrische Patienten mit atopischer Dermatitis und ein höheres Stresslevel als Kinder und Jugendliche, die an Urtikaria oder Akne leiden. Stress und mangelnde soziale Unterstützung können die Erkrankung verschlimmern. Weitere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die erhebliche Einschränkung

der Lebensqualität durch das Vorliegen von Plaque-Psoriasis allgemein vergleichbar ist mit den Effekten anderer schwerer chronischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter wie Arthritis, Asthma und Diabetes [7].

Durch die eingeschränkte Lebensqualität ist bei betroffenen Kindern und Jugendlichen, im Gegensatz zu den gesunden Altersgenossen, das Risiko höher, an psychischen Beschwerden wie Depressionen, bipolaren Störungen oder Angststörungen zu erkranken [3; 7]. Bei Kindern im Alter von 8 bis 12 Jahren, die an Psoriasis leiden, ist das Risiko, an einer Angststörung zu erkranken, etwa 9-fach erhöht im Vergleich zu gesunden Kindern. Das Risiko, eine Depression zu entwickeln, ist etwa 6,5-fach höher als bei gesunden Kontrollen. Emotionale Beeinträchtigungen konnten auch bei nahestehenden Familienmitgliedern von Kinder und Jugendlichen mit Psoriasis beobachtet werden [6].

Betrachtet man Ergebnisse von Lebensqualitätsbefragungen mit Hilfe des „Children’s Dermatology Life Quality Index“ (CDLQI), dann fällt auf, dass die soziale Entwicklung, die emotionale Aspekte und das „Funktionieren“ in der Schule betrifft, besonders durch die Erkrankung betroffen ist. Kinder können Opfer von Hänseleien, sozialem Ausschluss durch andere Kinder, Beschimpfungen, Einschüchterungen bis hin zu physischer Gewalt werden. Dazu kommt, dass mindestens 15-30% der Kinder und Jugendlichen mit Psoriasis Einschränkungen in ihren Freizeitaktivitäten hinnehmen müssen. Juckreiz, sichtbare Psoriasis-Läsionen (z.B. im Gesicht) und Probleme mit der Durchführung der Therapie haben die größten Effekte auf die Lebensqualität. Auch das Ablösen der Schuppen ist für die betroffenen Patienten ein signifikantes Problem [7; 39].

Die Kindheit und Jugend stellen eine vulnerable Phase der menschlichen Entwicklung dar. In dieser Phase wird die Persönlichkeit gefestigt, es entstehen soziale Beziehungen und die schulische bzw. berufliche Ausbildung prägt den weiteren Lebensweg. Die Psoriasis als chronisch-entzündliche Hauterkrankung kann in Verbindung mit den psychiatrischen Komorbiditäten und einer stattfindenden Stigmatisierung den Lebensverlauf von betroffenen Kindern und Jugendlichen tiefgreifend beeinträchtigen [6].

Messung der Schwere der Erkrankung in der klinischen Praxis

Grundsätzlich wird die Psoriasis in eine leichte und eine mittelschwere bis schwere Psoriasis unterteilt, wobei für die pädiatrische Population kein Konsensus bezüglich der Definition der entsprechenden Abgrenzungen existiert [40].

Die bei erwachsenen Patienten etablierten Scores zur Einteilung der Krankheitsschwere können auch im Kindes- und Jugendalter genutzt werden. Die Definition des Schweregrades kann demnach mit Hilfe des „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI), der betroffenen Gesamtkörperoberfläche („Body Surface Area“ (BSA)), sowie der Einschätzung der Lebensqualität über den CDLQI (bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 16 Jahren) bzw. den „Dermatology Life Quality Index“ (DLQI; bei 17-Jährigen) erfolgen. Ein weiterer etablierter Score zur Abschätzung des Schweregrads ist die globale Gesamteinschätzung des Arztes bezüglich der Schwere der Psoriasis („Physician Global Assessment“, PGA) [6].

PASI

Für die Berechnung des PASI Scores werden die Ausprägung der drei Plaque-Merkmale Rötung, Plaque-Dicke (synonym für Induration) und Schuppung mit dem Ausmaß der von diesen Merkmalen betroffenen Körperoberfläche getrennt nach vier verschiedenen anatomischen Regionen (Kopf/Hals, Rumpf, Arme und Beine) kombiniert.

Die Intensität der Ausprägung, jeweils getrennt nach individuellem Plaque-Merkmal, wird in insgesamt fünf Stufen unterteilt (Score = 0 für keine Ausprägung bis Score = 4 für sehr schwere Ausprägung).

Das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche, jeweils getrennt nach der jeweiligen Körperregion, wird in insgesamt sieben Stufen unterteilt (die %-Angabe bezieht sich jeweils auf den Anteil der betroffenen Körperoberfläche: Score = 0 für 0%; Score = 1 für 1-9%; Score = 2 für 10-29%; Score = 3 für 30%-49%; Score = 4 für 50%-69%; Score = 5 für 70-89%; Score = 6 für 90%-100%).

Die Verrechnung des Ausmaßes der betroffenen Körperoberfläche mit der Intensität der Ausprägung ergibt einen PASI Score von minimal 0 und maximal 72 [41].

Neben dem absoluten PASI Score zur Beurteilung des Schweregrads der Psoriasis wird die prozentuale Reduktion des PASI Scores als Maß für die Einschätzung des Therapieerfolgs herangezogen.

BSA

Der BSA gibt den Prozentsatz der von der Psoriasis betroffenen Körperoberfläche an und reicht auf einer kontinuierlichen Skala von 0% (keine betroffene Fläche) bis 100% (komplette Körperoberfläche). Die Handinnenfläche des Patienten wird hierbei als Flächenmaß verwendet und entspricht näherungsweise 1% der Körperfläche [42].

CDLQI/DLQI

Der CDLQI wurde für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren entwickelt [43]. Der Lebensqualitäts-Fragebogen besteht aus 10 Fragen, die unter den 6 Domänen Symptome und Befinden, Freizeit, Schule oder Ferien, persönliche Beziehungen, Schlaf und Behandlung zusammengefasst sind. Für jede der Fragen gibt es vier Antwortmöglichkeiten, die von „überhaupt nicht“ (0 Punkte) bis „sehr“ (3 Punkte) reichen. Der CDLQI Score ergibt sich durch Aufaddieren der Punkte für die einzelnen Fragen und kann Werte zwischen 0 (Minimum) und 30 (Maximum) erreichen. Liegt der CDLQI Score bei 0 oder 1, so ist die Lebensqualität durch die Psoriasis nicht beeinträchtigt [44].

Eine niederländische Kohorten-Studie kam zu dem Ergebnis, dass sich mit einer höheren PASI-Reduktion auch die Lebensqualität verbesserte. Bei einer PASI-Reduktion von 90% oder höher war die Steigerung der Lebensqualität, erfasst durch den CDLQI, am höchsten [44].

Jugendliche, die 17 Jahre alt sind, füllen den DLQI aus. Ganz ähnlich wie der CDLQI ist der Lebensqualitäts-Fragebogen aus 10 Fragen in den 6 Domänen Symptome und Befinden,

Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen, tägliche Aktivitäten und Behandlung aufgebaut. Analog zum CDLQI kann der DLQI Werte zwischen 0 und 30 annehmen, wobei höhere Werte eine schwerere Beeinträchtigung anzeigen. Auch für den DLQI gilt, dass bei einem Gesamt-Score von 0 oder 1 die Lebensqualität nicht beeinträchtigt ist [45; 46].

Einteilung in Schweregrade bei Kindern und Jugendlichen

Gemäß einer im Jahr 2019 veröffentlichten deutschen Konsens-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen kann die Erkrankung, analog zur Psoriasis im Erwachsenenalter, mit Hilfe des PASI und BSA in eine leichte Psoriasis ($BSA \leq 10$ und $PASI \leq 10$) und eine mittelschwere bis schwere Psoriasis ($BSA > 10$ und $PASI > 10$) unterteilt werden. Die deutsche Konsens-Leitlinie gibt an, dass es Hinweise gäbe, dass der CDLQI und die Schweregrad-Scores PASI und BSA nur moderat miteinander korrelieren. Aus diesem Grund sollte auch die Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Bewertung der Schwere der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen herangezogen werden (bei Erwachsenen gilt hier der Grenzwert $DLQI > 10$ als relevant für das Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Form der Erkrankung) [6].

Eine Differenzierung innerhalb der mittelschweren bis schweren Psoriasis wird in der medizinischen Versorgung im Normalfall nicht vorgenommen, kann aber für wissenschaftliche Fragestellungen im Rahmen klinischer Studien relevant sein. Hier wird häufig ein PASI Score von 20 als Schwellenwert für die Einordnung als schwere Psoriasis zugrunde gelegt. Teilweise wird in klinischen Studien bzw. Publikationen bei einem Vorliegen eines PASI Scores zwischen 10 und 20 bereits von schwerer Psoriasis gesprochen [3; 47].

In klinischen Studien mit pädiatrischen und erwachsenen Psoriasis Patienten wird häufig ein PASI Score von 12 als Schwellenwert für das Vorliegen der mittelschweren bis schweren Psoriasis gewählt [48-51].

Die Einstufung in eine mittelschwere bis schwere Form der Erkrankung hängt in der klinischen Praxis nicht nur von der betroffenen Hautfläche gemessen über den PASI bzw. BSA ab. So kann eine mittelschwere bis schwere Form der Psoriasis bereits vorliegen, wenn markante bzw. problematische Körperstellen wie das Gesicht, die Kopfhaut, die Hände/Füße, die Nägel oder die Genitalien betroffen sind, Komorbiditäten vorliegen oder eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität nachweisbar ist. Auch das Ansprechen auf Medikamente ist ein relevanter Faktor. Bei der Entscheidung für die passende Behandlung spielen zudem die Praktikabilität der Therapie, das Alter der Kinder bzw. Jugendlichen, sowie die Präferenz der Patienten und deren Eltern eine Rolle [3; 7; 28].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Auch wenn die Prävalenz für die Psoriasis im Kindes- und Jugendalter geringer ist als im Erwachsenenalter, so weist die Erkrankung bedingt durch den chronischen Verlauf, die häufig bedeutsame Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten und deren Familien, die assoziierten Begleiterkrankungen sowie aufgrund eingeschränkter Therapiemöglichkeiten einen hohen Versorgungsanspruch auf. In diesem Zusammenhang und vor dem Hintergrund, dass etwa ein Drittel der erwachsenen Patienten die Erkrankung im Kindes- bzw. Jugendalter entwickelt, ist die Wahl der geeigneten Therapie von entscheidender Bedeutung [3; 6; 52].

Generell kann angemerkt werden, dass die Evidenzlage im Hinblick auf die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis limitiert ist. Im Gegensatz zur Population der erwachsenen Patienten existiert für Kinder und Jugendliche bislang weder auf nationaler noch auf internationaler Ebene eine evidenzbasierte Leitlinie zur Therapie der Erkrankung [3; 6]. Anfang 2019 wurde eine deutsche Leitlinie veröffentlicht, welche eine Konsensfindung auf S2k-Niveau darstellt [6]. In der Behandlung von Kindern und Jugendlichen richten sich Ärzte nach Leitlinien für die adulte Population, Fallserien, Expertenmeinungen und Erfahrungen aus anderen pädiatrischen Indikationen. Dazu kommt, dass viele lokale und systemische Therapeutika keine Zulassung für die Erkrankung bei Kindern und Adoleszenten besitzen. Insgesamt betrachtet stellt die Behandlung der Psoriasis im Kindes- und Jugendalter somit eine Herausforderung dar und es besteht ein Bedarf an Therapiealternativen, welche die im Folgenden genannten Therapieziele erfüllen [3; 6].

Therapieziele

Die Therapie der Psoriasis hat folgende Ziele:

- Erscheinungsfreiheit bzw. bestmögliche Reduktion der Psoriasis Läsionen
- Verbesserung der Lebensqualität
- Niedrige Inzidenz unerwünschter Wirkungen

Für die Behandlung von erwachsenen Psoriatikern gibt ein europäisches Konsenspapier vor, dass nach der Induktionsphase der Therapie (d.h. nach 16 bis 24 Wochen) die Reduktion des PASI Scores bei mindestens 75% liegen sollte (dies entspricht einem PASI 75-Ansprechen), um die Therapie fortzuführen. Liegt die Senkung des PASI Scores zwischen 50 und 75% und weist der Patient gleichzeitig eine gute Lebensqualität auf ($DLQI \leq 5$), so kann die Therapie gemäß des Konsenspapiers ebenfalls fortgeführt werden [53]. Diese Behandlungsziele lassen

sich laut der deutschen Konsens-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen auch auf die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit der Erkrankung anwenden, wobei der DLQI in der Altersgruppe der unter 17-Jährigen durch den CDLQI ersetzt werden muss [6].

Therapie der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis

Ixekizumab ist zugelassen für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mindestens 25 kg Körpergewicht mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Daher wird im Folgenden nur auf die Behandlung der mittelschweren bis schweren Form der Erkrankung eingegangen.

Insbesondere topisch applizierte Medikamente sind oft nicht ausreichend wirksam, um mittelschwere bis schwere Ausprägungen der Krankheit effizient zu behandeln [52; 54]. In Fällen, in denen mit einer Lokaltherapie keine ausreichende Besserung erzielt werden kann, sieht die 2019 veröffentlichte deutsche Konsens-Leitlinie für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis im Kindes- und Jugendalter die im Folgenden beschriebenen systemischen Therapie-Optionen vor [6]. Der Klassifizierung der Erkrankung in eine mittelschwere bis schwere Ausprägung liegen dabei die im Abschnitt 3.2.1 genannten Kriterien zugrunde (BSA > 10 und PASI > 10). Bei den Therapieempfehlungen wird nicht zwischen der mittelschweren und schweren Plaque-Psoriasis unterschieden.

Die Konsens-Leitlinie spricht bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eine Empfehlung für die Behandlung mit Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab und Methotrexat aus [6].

Adalimumab, ein monoklonaler Antikörper gegen TNF- α , ist gemäß Fachinformation indiziert für die Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 4 Jahren, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind [55]. Seit 2015 ist Adalimumab von der EMA zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zugelassen [56; 57].

Der TNF- α -Inhibitor Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen [58]. Das Medikament erhielt die Zulassung zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen von der EMA im Jahr 2008 und war damit das erste Biologikum, das in dieser Indikation die Zulassung bekam [59; 60].

Ustekinumab, ein monoklonaler Antikörper gegen IL-12/23, ist für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren indiziert, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder Phototherapien angesprochen oder sie nicht vertragen haben [61]. Das Medikament bekam die Zulassung zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren von der EMA im Jahr 2015 [62; 63]. Am 20.01.2020 erhielt Ustekinumab die

Zulassung für eine Indikationserweiterung für die Therapie von pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis [62].

Bei Methotrexat handelt es sich um ein strukturelles Folsäure-Analogon, welches als Folsäure Antagonist wirkt. Die deutsche Konsens-Leitlinie empfiehlt das Medikament für die systemische Behandlung der Plaque-Psoriasis im Kindes- und Jugendalter, da langjährige klinische Erfahrungen für die Anwendung in diesem Patientenkollektiv vorliegen. Richtigerweise verweist die Leitlinie aber auch darauf, dass die Therapie mit Methotrexat bei Kindern und Jugendlichen off-label erfolgt, während zugelassene Alternativen zur Verfügung stehen [6]. Auch eine italienische Expertengruppe griff diese Thematik bei der Veröffentlichung von Empfehlungen für die Behandlung von schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen im Jahr 2017 auf. Die Empfehlungen basierten dabei auf einer systematischen Literaturrecherche und der konzertierten Meinung von Dermatologen und Pädiatern. Methotrexat erhielt von dieser Expertengruppe eine Grad B/C Empfehlung, während die Biologika Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab als einzige Arzneimittel mit einer Grad A Empfehlung die höchste Empfehlungsstufe erreichten [3]. Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass mehr als 80% der pädiatrischen Patienten, denen Methotrexat verschrieben wurde, die Behandlung innerhalb von 2 Jahren abbrachen. Unter die Hauptgründe für den Abbruch fielen mangelnde Wirksamkeit und Nebenwirkungen (am häufigsten wurde Übelkeit berichtet) [52]. Neben gastrointestinalen Problemen, können unter Methotrexat Infektionen der oberen Atemwege, Ermüdung und Kopfschmerzen sowie schwerwiegende Nebenwirkungen wie Knochenmarksdepression, abnormale Leberwerte und Lungenschädigungen auftreten. Daher ist die Therapie mit dem Medikament mit regelmäßigem Monitoring des Blutbilds und der Leberwerte verbunden [64]. Um kumulative Toxizität zu vermeiden, sollte Methotrexat intermittierend eingesetzt werden [65]. Der G-BA sieht Methotrexat nicht als geeignete ZVT an.

Über die genannten Optionen hinaus erwähnt die deutsche Konsens-Leitlinie zudem die Medikamente Ciclosporin und Fumarsäureester, jedoch ist die Empfehlungsstufe niedriger als für die bereits beschriebenen Biologika und für Methotrexat. Für beide Substanzen liegt keine Zulassung für die pädiatrische Indikation vor. Ciclosporin wird in der klinischen Praxis vor allem als Induktionstherapie für schwere therapierefraktäre Verläufe einer Plaque-Psoriasis gewählt und als Evidenz liegen lediglich Einzelfallberichte und kleine Fallstudien mit teils unterschiedlichem Therapieerfolg vor [6]. Beim Einsatz von Ciclosporin ist ein regelmäßiges Monitoring des Blutdrucks und der Nierenfunktion vonnöten [3]. Auch für Fumarsäureester wurden bislang ausschließlich Fallberichte, Fallserien und retrospektive Datenerhebungen zum Einsatz bei Kindern und Jugendlichen publiziert [6].

Die deutsche Konsens-Leitlinie führt zudem als begleitende Therapieoptionen bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen die Anwendung von Basistherapie (d.h. die tägliche topische Anwendung wirkstofffreier Externa) und gegebenenfalls den Einsatz von topischen Medikamenten und psychosozialer Therapie an [6].

Fazit zum therapeutischen Bedarf

Die Paradigmen bezüglich der Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis scheinen sich zu verschieben. Die stärker werdende Evidenz extrakutaner Komorbiditäten und die potenziell lebenslange Chronizität unterstützt den früheren Einsatz von System-Therapeutika bei bestimmten Kindern und Jugendlichen, für die der Einsatz von topischen Medikamenten keinen adäquaten Behandlungserfolg bietet. Eine unzureichende Behandlung einer schweren Psoriasis und der zugrunde liegenden systemischen Entzündung in der Kindheit begünstigt möglicherweise den sogenannten „psoriatischen Marsch“, bei dem die systemische Entzündung kardiovaskuläre Begleiterkrankungen triggert, die im Erwachsenenalter kardiovaskuläre Morbidität und ultimativ Mortalität zur Folge haben kann [7; 66].

Während für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis verschiedene systemische Therapeutika zugelassen sind, besitzen konventionelle systemisch applizierte Arzneimittel wie Methotrexat oder Ciclosporin keine Zulassung für den Einsatz bei pädiatrischen Psoriasis-Patienten. Da es sich bei der Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, die oftmals eine langfristige Behandlung nötig macht, spielt auch das Nebenwirkungsprofil eine wichtige Rolle bei der Wahl des Therapeutikums. Konventionelle systemische Therapeutika wurden nicht spezifisch für die Behandlung von Psoriasis entwickelt, haben ein breites Nebenwirkungsspektrum und erfordern häufig ein engmaschiges Monitoring. Dermatologen sehen konventionelle systemische Therapien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen daher häufig als kritisch an [3].

Die zugelassenen Biologika wurden im Gegensatz zu den konventionellen systemischen Medikamenten in kontrollierten klinischen Studien (RCTs) auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht. Bedingt durch ihre zielgerichtete Wirkung sind Biologika generell mit weniger Nebenwirkungen assoziiert als konventionelle Systemtherapeutika [7]. Ein weiterer Vorteil der Biologika ist, dass sie im Gegensatz zu konventionellen systemischen Therapeutika längere Dosierungsintervalle aufweisen und einen geringeren Bedarf an Monitoring der Laborparameter haben [11]. Im Hinblick auf das Erreichen einer hohen PASI-Reduktion bestand jedoch trotz der bislang zugelassenen Biologika noch ein therapeutischer Bedarf.

In Deutschland sind bisher die Biologika Etanercept, Adalimumab sowie Ustekinumab zugelassen. Die beiden erstgenannten Substanzen sind dem Wirkprinzip der TNF- α -Inhibition zugeordnet. Bei Ustekinumab handelt es sich um einen IL-12/23-Inhibitor.

Ixekizumab ist bereits seit April 2016 für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zugelassen, d.h. es handelt sich um einen etablierten Wirkstoff in der Behandlung adulter Psoriatiker. Nun ist Ixekizumab der erste IL-17A-Antikörper, der auch für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schweren Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zugelassen wurde. Wie im Abschnitt 3.2.1 erwähnt, handelt es bei IL-17A um einen essenziellen Mediator des Entzündungsgeschehens bei der Plaque-Psoriasis. Ixekizumab greift somit sehr gezielt in die Pathogenese der

Erkrankung ein. Dies wird deutlich, wenn man u.a. die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudien (UNCOVER-1, -2 und -3) zu Ixekizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, betrachtet. Integrierte Wirksamkeitsdaten über die drei UNCOVER-Studien zeigten bereits in Woche 12 nach Beginn der Ixekizumab-Behandlung, dass bei etwa sieben von zehn Patienten eine PASI 90-Reduktion (d.h. nahezu vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques) im Vergleich zur Baseline erreicht wurde und bei etwa vier von zehn Patienten eine PASI 100-Reduktion (d.h. eine vollständige Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques) im Vergleich zur Baseline vorlag. Die hohe Wirksamkeit von Ixekizumab wurde über alle analysierten Subgruppen beobachtet, dies schließt auch die Subgruppe Alter ein, d.h. es lag keine Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Alter vor [67]. Langzeitdaten der UNCOVER-3 Studie zeigten darüber hinaus, dass bei durchgängiger Gabe von Ixekizumab über 204 Wochen etwa zwei Drittel der Studienpatienten eine kontinuierliche PASI 90-Reduktion und etwa die Hälfte der Studienpatienten eine kontinuierliche PASI 100-Reduktion erreichten [68]. Verschiedene Head-to-Head Studien (einschließlich UNCOVER-2 und -3) untermauern zudem die hohe Wirksamkeit von Ixekizumab im Vergleich zu anderen systemischen Therapeutika bzw. Biologika [69-72]. Seit der Markteinführung der IL-17A Inhibitoren kann eine PASI 90-Reduktion, welche einen signifikant höheren Einfluss auf die Verbesserung der Lebensqualität hat als eine PASI 75-Reduktion, für die Mehrzahl der erwachsenen Patienten in der klinischen Praxis als neues Therapieziel gesehen werden [73]. Mit der Zulassung von Ixekizumab für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen steht dieser in der adulten Population bereits bewährte Wirkmechanismus nun auch für die pädiatrische Population zur Verfügung und das damit verbundene höhere Therapieziel ist für Kinder und Jugendliche erreichbar. Dies ist auch vor dem Hintergrund der chronischen Natur der Erkrankung und der bei erwachsenen Patienten bei Langzeitanwendung beobachteten Wirkverluste und Unverträglichkeiten gegenüber bereits auf dem Markt befindlicher Therapeutika von Relevanz. In diesem Zusammenhang ist das Vorliegen von verschiedenen Behandlungs-Optionen mit alternativen Wirkmechanismen oder anderen biochemischen/pharmakokinetischen Eigenschaften essenziell.

Zusammenfassend betrachtet liegt mit Ixekizumab eine zusätzliche Behandlungsalternative mit hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit vor, welche in der adulten Population bereits etabliert ist. Dies erweitert das Portfolio bestehender Therapien in der vorliegenden Indikation und trägt dazu bei, die Herausforderung der adäquaten Behandlung von Kindern und Jugendlichen zu erleichtern.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Eine Routinedatenanalyse von Augustin et al. aus dem Jahr 2009 errechnete für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren eine Erkrankungshäufigkeit der Psoriasis von 0,45% [4]. Ähnliche Ergebnisse lieferte auch eine Analyse von Krankenkassendaten aus dem Jahr 2007 von Matusiewicz et al. [5].

Die beschriebenen Studien beziehen in ihre Analyse, aufgrund des zur Schätzung der Prävalenz herangezogenen ICD-10-Codes L40, alle Formen der Psoriasis mit ein. Ixekizumab ist jedoch indiziert für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 25kg mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Zur Bestimmung der Prävalenz der Plaque-Psoriasis (ICD-10-Code L40.0; Psoriasis vulgaris) bei Kindern und Jugendlichen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wurde daher vom pU eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von Daten mehrerer Betriebskrankenkassen (BKK) in Auftrag gegeben. Um sowohl die Ergebnisse aus der Literatur, als auch die Ergebnisse der vom pU durchgeführten Analyse bei der Ermittlung der Patientenzahl zu berücksichtigen und um eine mögliche Unterschätzung der Prävalenzangaben aufgrund der unterschiedlichen Herangehensweisen der beschriebenen Studien zu adressieren, wurde bei der Prävalenzangabe eine Spanne verwendet.

Die Berechnungen der Erkrankungshäufigkeit basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt und Angaben zu Patienten werden als ganze Zahlen dargestellt.

Methodik der GKV-Routinedatenanalyse

Die Daten für die genannte retrospektive Beobachtungsstudie basieren auf der Forschungsdatenbank der TeamGesundheit GmbH, die routinemäßig erhobene anonymisierte Datensätze stationärer und ambulanter Patienten mehrerer BKK bundesweit beinhaltet, welche u.a. Alter, Geschlecht, Versicherungsinformationen, Beschäftigungsstatus, Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes, ICD-10-GM-Codes, Einheitlicher Bewertungsmaßstab-Ziffern (EBM-Ziffern), Pharmazentralnummern (PZN) und die anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssysteme (ATC-Codes) umfassen. Für das Jahr 2018 lagen anonymisierte Datensätze von ca. 4 Millionen Versicherten vor, von denen 613.242 Versicherte jünger als 18 Jahre waren. Der Datensatz war hinsichtlich der Alters- und

Geschlechtsverteilung repräsentativ für die Versicherten der deutschen GKV [74]. Der Beobachtungszeitraum der Studie umfasste ein Jahr (01.01.2018-31.12.2018).

In die Analyse wurden Versicherte < 18 Jahre mit einer gesicherten Plaque-Psoriasis Diagnose eingeschlossen. Eine Plaque-Psoriasis Diagnose wurde als gesichert gewertet, wenn in mindestens zwei Quartalen innerhalb eines Jahres eine Diagnose (L40.0, ICD-10-GM) im ambulanten Bereich kodiert wurde (M2Q-Kriterium). Dieses Vorgehen dient der Nicht-Berücksichtigung von Kodierungsartefakten. Allerdings werden durch die Anwendung des M2Q-Kriteriums diejenigen ambulanten Fälle im Jahr 2018 nicht berücksichtigt, die einmal eine Plaque-Psoriasis Diagnose im Jahr 2018 gestellt bekamen, sowie einmal zu Beginn des Folgejahres. Dadurch kommt es zu einer Unterschätzung der Patientenzahl mit sicherer Plaque-Psoriasis Diagnose. Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit durch dieses Vorgehen, die mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis Fälle aufzugreifen erhöht, da diese Patienten mehrmals im Jahr einen Arzt zur Plaque-Psoriasis Behandlung aufsuchen und eine Diagnose (L40.0, ICD-10-GM) somit auch mehrmals innerhalb eines Jahres kodiert wird. Da die Häufigkeit der Arztbesuche innerhalb eines Jahres bei den weniger betroffenen Patienten vermutlich geringer ist, werden einige der leichten Fälle durch das M2Q-Kriterium nicht in die Analyse eingeschlossen.

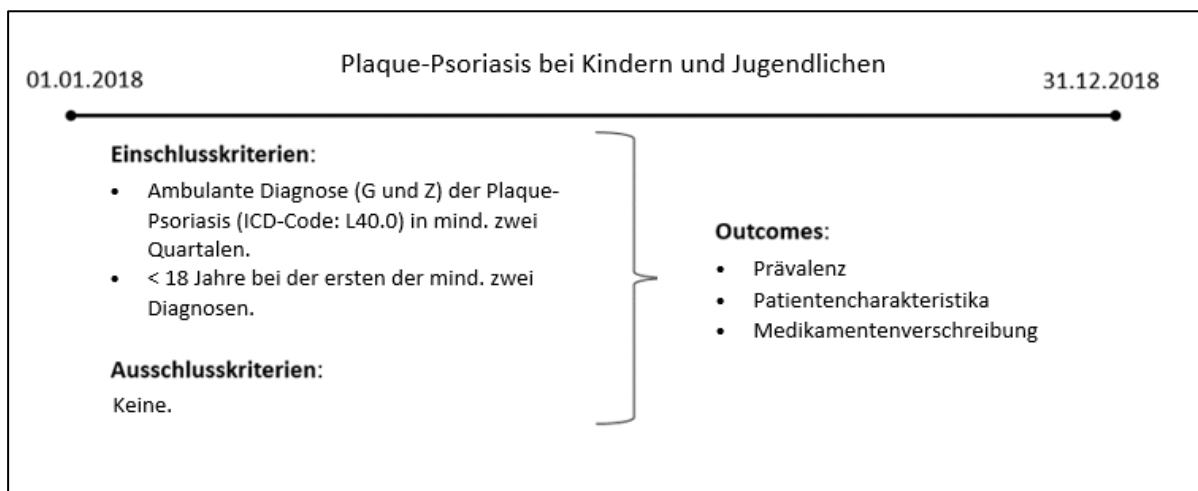


Abbildung 3-2: Selektionskriterien für die Untersuchungspopulation 2018 zur Bestimmung der definierten Outcomes der Plaque-Psoriasis bei Personen < 18 Jahre.

Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10-GM-2018).

Ergebnisse zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Tabelle 3-1: Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Population	Zeitbezug^a	Anzahl^b Prävalenzrate	Quelle
Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei GKV-Versicherten < 18 Jahre	2018	6.905-51.787 0,06% - 0,45%	[4; 5; 74]
Prävalenz der Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung < 18 Jahre	2018	8.160-61.200 0,06% - 0,45%	[4; 5; 75]

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.
^a: Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte für das Jahr 2018. Die Hochrechnung auf alle GKV-Versicherten < 18 Jahre und auf die deutsche Gesamtbevölkerung < 18 Jahre erfolgte daher ebenfalls für das Jahr 2018.
^b: Bezogen auf die Anzahl der GKV-Versicherten < 18 Jahre und die Größe der deutschen Gesamtbevölkerung < 18 Jahre im Jahr 2018.

Die Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland wurde in zwei Schritten hergeleitet:

Schritt 1: Angaben zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Von den 613.242 Versicherten < 18 Jahre der Stichprobe hatten im Jahr 2018 insgesamt 356 Patienten eine gesicherte Diagnose (M2Q) der Plaque-Psoriasis (nach ICD-10-GM-Codes: L40.0). Somit ergibt sich eine Prävalenzrate der Plaque-Psoriasis von 0,06% ($[356 / 613.242] \times 100 = 0,06\%$).

Bezogen auf die Anzahl der GKV-Versicherten < 18 Jahre im Jahr 2018 ($n = 11.508.199$; [76]) ergibt sich damit eine Anzahl von insgesamt 6.905 Patienten ($11.508.199 \times 0,06\% = 6.905$) mit der Diagnose Plaque-Psoriasis (siehe Tabelle 3-1).

Als obere Spanne wird die in der Literatur angegebene Erkrankungshäufigkeit von 0,45% herangezogen (Augustin et al., 2015) und damit eine Anzahl von insgesamt 51.787 Patienten ($11.508.199 \times 0,45\% = 51.787$) mit der Diagnose Plaques-Psoriasis (siehe Tabelle 3-1).

Schritt 2: Angaben zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung < 18 Jahre

Der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland von Destatis ist zu entnehmen, dass im Jahr 2018 16% der Bevölkerung unter 18 Jahre alt waren. Damit errechnet sich für Deutschland eine Bevölkerung < 18 Jahre von rund 13,6 Millionen [75].

Bei einer Prävalenzrate von 0,06% für die Plaque-Psoriasis im Kindes- und Jugendalter ergibt sich bezogen auf die Gesamtbevölkerung < 18 Jahre im Jahr 2018 eine Anzahl von insgesamt

8.160 Patienten mit Plaque-Psoriasis in Deutschland ($13.600.000 \times 0,06\% = 8.160$) (siehe Tabelle 3-1).

Bei einer Prävalenzrate von 0,45% ergibt sich bezogen auf die Gesamtbevölkerung < 18 Jahre eine Anzahl von insgesamt 61.200 Patienten mit Plaque-Psoriasis in Deutschland ($13.600.000 \times 0,45\% = 61.200$) (siehe Tabelle 3-1).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

In der GKV-Routinedatenanalyse wurde die gesamte Plaque-Psoriasis Population nach Alter und Geschlecht stratifiziert. Diese Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Prävalenzrate der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht

Alter in Jahren	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	Anzahl	Anteil in %*	Anzahl	Anteil in %*	Anzahl	Anteil in %
0	3	1,9	1	0,5	4	1,1
1	3	1,9	1	0,5	4	1,1
2	1	0,6	2	1,0	3	0,8
3	1	0,6	3	1,5	4	1,1
4	2	1,3	1	0,5	3	0,8
5	2	1,3	1	0,5	3	0,8
6	3	1,9	8	4,1	11	3,1
7	6	3,8	6	3,1	12	3,4
8	6	3,8	8	4,1	14	3,9
9	4	2,5	8	4,1	12	3,4
10	10	6,3	11	5,6	21	5,9
11	9	5,6	8	4,1	17	4,8
12	12	7,5	12	6,1	24	6,7
13	17	10,6	17	8,7	34	9,6
14	13	8,1	16	8,2	29	8,1
15	29	18,1	22	11,2	51	14,3
16	19	11,9	32	16,3	51	14,3
17	20	12,5	39	19,9	59	16,6
Gesamt	160	44,9	196	55,1	356	100

* Geschlechterbezogene Anteile (Summe Männlich = 100% und Summe Weiblich = 100%) [77]

Wie in Tabelle 3-2 verdeutlicht, existieren altersspezifische Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der Plaque-Psoriasis. Die Prävalenz steigt mit dem Alter stetig an. Im Kindes- und

Jugendalter sind Mädchen häufiger von Plaque-Psoriasis betroffen als Jungen. Diese Ergebnisse bestätigen auch die Angaben in der Literatur [4; 5; 78].

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 die Angabe von Quellen.

Zur Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine Angaben aus der Literatur vor. In den folgenden fünf Jahren werden keine wesentlichen Veränderungen hinsichtlich der Prävalenz der Erkrankung in Deutschland erwartet. Dies lässt sich aus den konstanten Angaben zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen über die vergangenen Jahre ableiten [79; 80].

Daher werden die Angaben zur Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen basierend auf der vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungsentwicklung für die Jahre 2021 bis 2025 weiter fortgeschrieben, wie in Tabelle 3-3: gezeigt.

Tabelle 3-3: Fünf-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Patienten < 18 Jahre

Jahr	Bevölkerung < 18 Jahre in Mio.	Anzahl der Patienten mit Plaque- Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung < 18 Jahre
2021	13,8	8.280-62.100
2022	13,9	8.340-62.550
2023	13,9	8.340- 62.550
2024	14	8.400-63.000
2025	14,1	8.460-63.450
Quelle: [75]		

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: 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)
Ixekizumab (Taltz®) ist angezeigt zur Behandlung von Kindern und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	321-2.404	271-2.034

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Angaben zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Eine Beschreibung der Berechnung der Patientenzahlen ist in der entsprechenden Excel-Tabelle hinterlegt [81].

Die Herleitung der Anzahl der gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation erfolgte in drei Schritten, ausgehend von der in Abschnitt 3.2.3 ermittelten Anzahl der Patienten < 18 Jahre mit Plaque-Psoriasis:

Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Population	Jahr	Anteil (Punktschätzer bzw. Spanne)	Anzahl ^a	Quelle
Schritt 1: GKV-Versicherte < 18 Jahre mit Plaque-Psoriasis	2018	Herleitung siehe Tabelle 3-1: (Prävalenz 0,06%-0,45%)	6.905-51.787	[74]
Schritt 2: Anteil von 1.): Kinder und Jugendliche ≥ 6 Jahre mit Plaques-Psoriasis in der GKV	2018	94 %	6.491-48.680	[74]
Schritt 3: Anteil von 2.): Zielpopulation Kinder und Jugendliche ≥ 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	2018	4,18% ^b	271-2.034	[74]
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung ^a : Bezogen auf die Anzahl der GKV-Versicherten < 18 Jahre. ^b : Anteil der Patienten unter Biologikatherapie.				

Schritt 1: Angaben zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei GKV-Versicherten < 18 Jahre

Die Herleitung der 1-Jahresprävalenz der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen in der GKV ist in Tabelle 3-1: skizziert. Demnach leiden 6.905-51.787 Patienten an einer Plaque-Psoriasis.

Schritt 2: Angaben zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren

In der durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse wurden die ermittelten Plaque-Psoriasis Patienten nach Alter stratifiziert. Von den insgesamt 356 Patienten, die eine gesicherte Plaques-Psoriasis Diagnose aufwiesen, waren 335 zwischen 6 und 17 Jahre alt. Dies entspricht einem Anteil von 94% ($[335/356] \times 100 = 94\%$).

Bezogen auf die Anzahl GKV-Versicherter < 18 Jahre mit gesicherter Plaque-Psoriasis Diagnose (6.905-51.787) ergibt sich eine Anzahl von insgesamt 6.491-48.680 Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis in der GKV ($6.905 \times 94\% = 6.491$; $51.787 \times 94\% = 48.680$).

Schritt 3: Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen

Klinische Parameter und Angaben zum Schweregrad einer Erkrankung sind in den GKV-Routinedaten nicht erfasst. Es wurde daher versucht, sich über die aktuellen Verordnungszahlen und den Behandlungsalgorithmus an die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation anzunähern. Bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wird eine Behandlung mit Biologika empfohlen [6]. Um in der GKV-Routinedatenanalyse die Anzahl der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu identifizieren, wurden somit, in Anlehnung an die Therapieempfehlung der Leitlinie, die Patienten ermittelt, die mindestens eine Biologikaverordnung im Beobachtungszeitraum erhielten und somit für eine systemische Therapie in Frage kamen.

Von den 335 Patienten zwischen 6 und 17 Jahren mit gesicherter Plaque-Psoriasis Diagnose, die in der Analyse des pU ermittelt wurden, wurden 14 Patienten mit Biologika behandelt. Daraus ergibt sich ein Anteil von 4,18% für die mit Biologika therapierte mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis ($[14/335] \times 100 = 4,18\%$). Bezogen auf die Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis in der GKV (6.491-48.680) ergibt sich eine Anzahl von insgesamt 271-2.034 Patienten in der Zielpopulation ($6.491 \times 4,18\% = 271$; $48.680 \times 4,18\% = 2.034$).

Entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik Mikrozensus 2017 beträgt das durchschnittliche Körpergewicht bei 6-Jährigen 23,6 kg, bei 7-Jährigen bereits 26,6 kg [82].

Laut der Ergebnisse der PsoHealth3 Studie, sind Psoriasis Patienten tendenziell als übergewichtig einzustufen [83]. Schon bei Kindern tritt Übergewicht im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern ohne Psoriasis gehäuft auf [4; 37; 78]. Adipositas ist bei Kindern und Jugendliche mit Psoriasis etwa 3-mal häufiger zu verzeichnen als bei gesunden Altersgenossen [6]. Demnach wird angenommen, dass das Durchschnittsgewicht bei 6-Jährigen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis höher liegt als das durchschnittliche Gewicht bei 6-Jährigen entsprechend des Mikrozensus 2017. Eine weitere Einschränkung der Patientenzahl bezüglich des Körpergewichts ist somit nicht erforderlich. Die Zielpopulation beläuft sich auf 271 - 2.034 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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
Ixekizumab (Taltz®) ist angezeigt zur Behandlung von Kindern und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Zielpopulation	gering	271-2.034

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 Ixekizumab für die gesamte Zielpopulation vor. Die Herleitung der Patientenzahl wurde bereits in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben. Dafür wurden die Angaben zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt (siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4).

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Zur Identifikation relevanter Quellen zur Prävalenz aus der Literatur wurde am 04.06.2020 eine orientierende Literaturrecherche in PubMed durchgeführt. Hierzu wurden die Suchstrings (psoriasis [Title]) AND prevalence AND Germany AND (children OR childhood) verwendet. Für die Suche nach der Prävalenz wurden 18 Treffer erzielt. Zur Abschätzung der Psoriasis-Prävalenz wurden insgesamt 4 Publikationen identifiziert; eine von Matusiewicz et al [5] und drei von Augustin et al [4; 37; 78].

Der Einschluss erfolgte aufgrund der folgenden Bedingungen:

- Population: Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis
- Berichtete Prävalenzrate in Deutschland bezogen auf die Gesamtpopulation
- Berichterstattung in deutscher oder englischer Sprache
- Publikation ab dem Jahr 2010 oder jüngeren Datums

Neben einer orientierenden Literaturrecherche wurde zur Erweiterung der Datenbasis eine GKV-Routinedatenanalyse basierend auf einer Stichprobe der Forschungsdatenbank der TeamGesundheit GmbH durchgeführt. Die Methodik wurde in Abschnitt 3.2.3 beschrieben.

Als Quelle für Angaben zur Bevölkerung < 18 Jahren und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden veröffentlichte Statistiken des Statistischen Bundesamtes sowie des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

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. Girolomoni, G., Strohal, R., Puig, L., Bachelez, H., Barker, J., Boehncke, W. H. & Prinz, J. C. 2017. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 31, 1616-26.
2. Rendon, A. & Schakel, K. 2019. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.*, 20.
3. Fortina, A. B., Bardazzi, F., Berti, S., Carnevale, C., Di Lernia, V., El Hachem, M., Neri, I., Gelmetti, C. M., Lora, V., Mazzatenta, C., Milioto, M., Moretta, G., Patrizi, A., Peris, K. & Villani, A. 2017. Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. *Eur. J. Pediatr.*, 176, 1339-54.
4. Augustin, M., Radtke, M. A., Glaeske, G., Reich, K., Christophers, E., Schaefer, I. & Jacobi, A. 2015. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*, 231, 35-40.
5. Matusiewicz, D., Koerber, A., Schadendorf, D., Wasem, J. & Neumann, A. 2014. Childhood psoriasis--an analysis of German health insurance data. *Pediatr. Dermatol.*, 31, 8-13.
6. Sticherling, M. & Augustin, M. 2019. S2k-Leitlinie - Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0941_S2k_Therapie-Psoriasis-Kinder-Jugendliche_2019-07.pdf [Zugriff am 01.07.2020].
7. Eichenfield, L. F., Paller, A. S., Tom, W. L., Sugarman, J., Hebert, A. A., Friedlander, S. F., Siegfried, E., Silverberg, N. & Cordoro, K. M. 2018. Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. *Pediatr. Dermatol.*, 35, 170-81.
8. Mercy, K., Kwasny, M., Cordoro, K. M., Menter, A., Tom, W. L., Korman, N., Belazarian, L., Armstrong, A. W., Levy, M. L. & Paller, A. S. 2013. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. *Pediatr. Dermatol.*, 30, 424-8.
9. Bronckers, I. M., Paller, A. S., van Geel, M. J., van de Kerkhof, P. C. & Seyger, M. M. 2015. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Paediatr. Drugs*, 17, 373-84.
10. Dhar, S., Banerjee, R., Agrawal, N., Chatterjee, S. & Malakar, R. 2011. Psoriasis in children: an insight. *Indian J. Dermatol.*, 56, 262-5.
11. Relvas, M. & Torres, T. 2017. Pediatric Psoriasis. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 18, 797-811.
12. Lynde, C. W., Poulin, Y., Vender, R., Bourcier, M. & Khalil, S. 2014. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 71, 141-50.
13. Volc, S. & Ghoreschi, K. 2016. Pathophysiologische Grundlagen der Systemtherapien bei Psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 14, 557-73.
14. Liu, L., Lu, J., Allan, B. W., Tang, Y., Tetreault, J., Chow, C. K., Barmettler, B., Nelson, J., Bina, H., Huang, L., Wroblewski, V. J. & Kikly, K. 2016. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res*, 9, 39-50.
15. Guttman-Yassky, E., Lowes, M. A., Fuentes-Duculan, J., Zaba, L. C., Cardinale, I., Nograles, K. E., Khatcherian, A., Novitskaya, I., Carucci, J. A., Bergman, R. & Krueger, J. G. 2008. Low expression of the IL-23/Th17 pathway in atopic dermatitis compared to psoriasis. *J. Immunol.*, 181, 7420-7.
16. Chiricozzi, A., Guttman-Yassky, E., Suarez-Farinas, M., Nograles, K. E., Tian, S., Cardinale, I., Chimenti, S. & Krueger, J. G. 2011. Integrative responses to IL-17 and

- TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 131, 677-87.
17. Chiricozzi, A. & Krueger, J. G. 2013. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs*, 22, 993-1005.
 18. Girolomoni, G., Mrowietz, U. & Paul, C. 2012. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br. J. Dermatol.*, 167, 717-24.
 19. Krueger, J. G., Fretzin, S., Suarez-Farinas, M., Haslett, P. A., Phipps, K. M., Cameron, G. S., McColm, J., Katchorian, A., Cueto, I., White, T., Banerjee, S. & Hoffman, R. W. 2012. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 130, 145-54.e9.
 20. Eli Lilly Nederland B. V. 2020. Fachinformation Taltz®(Stand: 06.2020).
 21. Gupta, R., Debbaneh, M. G. & Liao, W. 2014. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep*, 3, 61-78.
 22. Oostveen, A. M., Bergboer, J. G., van de Kerkhof, P. C., Zeeuwen, P. L., de Jong, E. M., Schalkwijk, J. & Seyger, M. M. 2014. Genotype-phenotype correlations in a prospective cohort study of paediatric plaque psoriasis: lack of correlation between HLA-C*06 and family history of psoriasis. *Acta Derm. Venereol.*, 94, 667-71.
 23. Riveira-Munoz, E., He, S. M., Escaramis, G., Stuart, P. E., Huffmeier, U., Lee, C., Kirby, B., Oka, A., Giardina, E., Liao, W., Bergboer, J., Kainu, K., de Cid, R., Munkhbat, B., Zeeuwen, P. L., Armour, J. A., Poon, A., Mabuchi, T., Ozawa, A., Zawirska, A., Burden, A. D., Barker, J. N., Capon, F., Traupe, H., Sun, L. D., Cui, Y., Yin, X. Y., Chen, G., Lim, H. W., Nair, R. P., Voorhees, J. J., Tejasvi, T., Pujol, R., Munkhtuvshin, N., Fischer, J., Kere, J., Schalkwijk, J., Bowcock, A., Kwok, P. Y., Novelli, G., Inoko, H., Ryan, A. W., Trembath, R. C., Reis, A., Zhang, X. J., Elder, J. T. & Estivill, X. 2011. Meta-analysis confirms the LCE3C_LCE3B deletion as a risk factor for psoriasis in several ethnic groups and finds interaction with HLA-Cw6. *J. Invest. Dermatol.*, 131, 1105-9.
 24. Bassaganyas, L., Riveira-Munoz, E., Garcia-Aragones, M., Gonzalez, J. R., Caceres, M., Armengol, L. & Estivill, X. 2013. Worldwide population distribution of the common LCE3C-LCE3B deletion associated with psoriasis and other autoimmune disorders. *BMC Genomics*, 14, 261.
 25. Zhu, K. J., Zhu, C. Y., Shi, G. & Fan, Y. M. 2012. Association of IL23R polymorphisms with psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *Inflamm. Res.*, 61, 1149-54.
 26. Ozden, M. G., Tekin, N. S., Gurer, M. A., Akdemir, D., Dogramaci, C., Utas, S., Akman, A., Evans, S. E., Bahadir, S., Ozturkcan, S., Ikizoglu, G., Sendur, N., Kose, O., Bek, Y., Yayli, S., Canturk, T. & Turanl, A. Y. 2011. Environmental risk factors in pediatric psoriasis: a multicenter case-control study. *Pediatr. Dermatol.*, 28, 306-12.
 27. Silverberg, N. B. 2015. Update on pediatric psoriasis. *Cutis*, 95, 147-52.
 28. Augustin, M. 2014. Versorgung der Psoriasis in Deutschland - Fakten 2014. In: PsoNet (ed.) *Versorgung der Psoriasis in Deutschland - Fakten 2014*.
 29. Kwon, H. H., Na, S. J., Jo, S. J. & Youn, J. I. 2012. Epidemiology and clinical features of pediatric psoriasis in tertiary referral psoriasis clinic. *J. Dermatol.*, 39, 260-4.
 30. Fan, X., Xiao, F. L., Yang, S., Liu, J. B., Yan, K. L., Liang, Y. H., Sun, L. D., Du, W. H., Jin, Y. T. & Zhang, X. J. 2007. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from China. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 21, 762-5.
 31. Kumar, B., Jain, R., Sandhu, K., Kaur, I. & Handa, S. 2004. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. *Int. J. Dermatol.*, 43, 654-8.

32. Nanda, A., Kaur, S., Kaur, I. & Kumar, B. 1990. Childhood psoriasis: an epidemiologic survey of 112 patients. *Pediatr. Dermatol.*, 7, 19-21.
33. Seyhan, M., Coskun, B. K., Saglam, H., Ozcan, H. & Karıncaoglu, Y. 2006. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatr. Int.*, 48, 525-30.
34. Gelfand, J. M., Weinstein, R., Porter, S. B., Neimann, A. L., Berlin, J. A. & Margolis, D. J. 2005. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch. Dermatol.*, 141, 1537-41.
35. Wu, J. J., Black, M. H., Smith, N., Porter, A. H., Jacobsen, S. J. & Koebnick, C. 2011. Low prevalence of psoriasis among children and adolescents in a large multiethnic cohort in southern California. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 65, 957-64.
36. Tollefson, M. M., Crowson, C. S., McEvoy, M. T. & Maradit Kremers, H. 2010. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 62, 979-87.
37. Augustin, M., Glaeske, G., Radtke, M. A., Christophers, E., Reich, K. & Schafer, I. 2010. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br. J. Dermatol.*, 162, 633-6.
38. de Bie, C. I., Buderus, S., Sandhu, B. K., de Ridder, L., Paerregaard, A., Veres, G., Dias, J. A. & Escher, J. C. 2012. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 54, 374-80.
39. Oostveen, A. M., de Jager, M. E., van de Kerkhof, P. C., Donders, A. R., de Jong, E. M. & Seyger, M. M. 2012. The influence of treatments in daily clinical practice on the Children's Dermatology Life Quality Index in juvenile psoriasis: a longitudinal study from the Child-CAPTURE patient registry. *Br. J. Dermatol.*, 167, 145-9.
40. Mahe, E., Bursztejn, A. C., Phan, A., Corgibet, F. & Beauchet, A. 2018. Management of childhood psoriasis in France. A national survey among general practitioners, pediatricians, and dermatologists. *Dermatol. Ther.*, 31.
41. Fredriksson, T. & Pettersson, U. 1978. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*, 157, 238-44.
42. Van Voorhees, A. 2019. The Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pocket Guide. 2019. Verfügbar unter: https://www.psoriasis.org/sites/default/files/npf-pocketguide-update-v02_1.pdf [Zugriff am 01.07.2020].
43. Lewis-Jones, M. S. & Finlay, A. Y. 1995. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br. J. Dermatol.*, 132, 942-9.
44. Bruins, F. M., Bronckers, I., Groenewoud, H. M. M., van de Kerkhof, P. C. M., de Jong, E. & Seyger, M. M. B. 2019. Association Between Quality of Life and Improvement in Psoriasis Severity and Extent in Pediatric Patients. *JAMA Dermatol.*
45. Basra, M. K., Fenech, R., Gatt, R. M., Salek, M. S. & Finlay, A. Y. 2008. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br. J. Dermatol.*, 159, 997-1035.
46. Hongbo, Y., Thomas, C. L., Harrison, M. A., Salek, M. S. & Finlay, A. Y. 2005. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J. Invest. Dermatol.*, 125, 659-64.
47. European Medicines Agency - Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). 2004. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of Psoriasis Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical->

- [investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf](#) [Zugriff am 01.07.2020].
48. Gordon, K. B., Blauvelt, A., Papp, K. A., Langley, R. G., Luger, T., Ohtsuki, M., Reich, K., Amato, D., Ball, S. G., Braun, D. K., Cameron, G. S., Erickson, J., Konrad, R. J., Muram, T. M., Nickoloff, B. J., Osuntokun, O. O., Secrest, R. J., Zhao, F., Mallbris, L. & Leonardi, C. L. 2016. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 375, 345-56.
 49. Landells, I., Marano, C., Hsu, M. C., Li, S., Zhu, Y., Eichenfield, L. F., Hoeger, P. H., Menter, A., Paller, A. S., Taieb, A., Philipp, S., Szapary, P. & Randazzo, B. 2015. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 73, 594-603.
 50. Leonardi, C. L., Kimball, A. B., Papp, K. A., Yeilding, N., Guzzo, C., Wang, Y., Li, S., Dooley, L. T. & Gordon, K. B. 2008. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*, 371, 1665-74.
 51. Paller, A. S., Siegfried, E. C., Langley, R. G., Gottlieb, A. B., Pariser, D., Landells, I., Hebert, A. A., Eichenfield, L. F., Patel, V., Creamer, K. & Jahreis, A. 2008. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 358, 241-51.
 52. Lansang, P., Bergman, J. N., Fiorillo, L., Joseph, M., Lara-Corrales, I., Marcoux, D., McCuaig, C., Pope, E., Prajapati, V. H., Li, S. Z. J. & Landells, I. 2020. Management of pediatric plaque psoriasis using biologics. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 82, 213-21.
 53. Mrowietz, U., Kragballe, K., Reich, K., Spuls, P., Griffiths, C. E., Nast, A., Franke, J., Antoniou, C., Arenberger, P., Balieva, F., Bylaite, M., Correia, O., Dauden, E., Gisondi, P., Iversen, L., Kemeny, L., Lahfa, M., Nijsten, T., Rantanen, T., Reich, A., Rosenbach, T., Segaert, S., Smith, C., Talme, T., Volc-Platzer, B. & Yawalkar, N. 2011. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch. Dermatol. Res.*, 303, 1-10.
 54. Cline, A., Bartos, G. J., Strowd, L. C. & Feldman, S. R. 2019. Biologic Treatment Options for Pediatric Psoriasis and Atopic Dermatitis. *Children (Basel)*, 6.
 55. Abbvie. 2019. Fachinformation, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze/Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11.2019). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020795> [Zugriff am 05.06.2020].
 56. European Medicines Agency. 2020. Humira - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/humira-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [Zugriff am 01.07.2020].
 57. European Medicines Agency - Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). 2015. Extension of indication variation assessment report - Humira. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/humira-h-c-481-ii-0134-epar-assessment-report-extension_en.pdf [Zugriff am 01.07.2020].
 58. Pfizer. 2019. Fachinformation, Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche (Stand: 11.2019). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/013264> [Zugriff am 05.06.2020].

59. European Medicines Agency. 2019. Enbrel - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/enbrel-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [Zugriff am 01.07.2020].
60. European Medicines Agency - Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). 2008. Assessment Report For Enbrel. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enbrel-h-c-262-ii-94-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff am 01.07.2020].
61. Janssen. 2020. Fachinformation, STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung/STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02.2020). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020726> [Zugriff am 05.06.2020].
62. European Medicines Agency. 2020. Stelara - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/stelara-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.
63. European Medicines Agency - Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). 2015. EPAR Assessment report Variation - Stelara. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/stelara-h-c-958-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff am 01.07.2020].
64. Frantz, T., Wright, E. G., Balogh, E. A., Cline, A., Adler-Neal, A. L. & Feldman, S. R. 2019. Topical and Oral Therapies for Childhood Atopic Dermatitis and Plaque Psoriasis. *Children (Basel)*, 6.
65. Kaushik, S. B. & Lebwohl, M. G. 2019. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 80, 43-53.
66. Boehncke, W. H., Boehncke, S., Tobin, A. M. & Kirby, B. 2011. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp. Dermatol.*, 20, 303-7.
67. European Medicines Agency - Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). 2016. Assessment Report Taltz. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/taltz-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff am 01.07.2020].
68. Lebwohl, M. G., Gordon, K. B., Gallo, G., Zhang, L. & Paul, C. 2020. Ixekizumab sustains high level of efficacy and favourable safety profile over 4 years in patients with moderate psoriasis: results from UNCOVER-3 study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 34, 301-9.
69. Blauvelt, A., Papp, K., Gottlieb, A., Jarell, A., Reich, K., Maari, C., Gordon, K. B., Ferris, L. K., Langley, R. G., Tada, Y., Lima, R. G., Elmaraghy, H., Gallo, G., Renda, L., Park, S. Y., Burge, R. & Bagel, J. 2019. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br. J. Dermatol.*
70. Griffiths, C. E., Reich, K., Lebwohl, M., van de Kerkhof, P., Paul, C., Menter, A., Cameron, G. S., Erickson, J., Zhang, L., Secrest, R. J., Ball, S., Braun, D. K., Osuntokun, O. O., Heffernan, M. P., Nickoloff, B. J. & Papp, K. 2015. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*, 386, 541-51.

71. Reich, K., Augustin, M., Thaci, D., Pinter, A., Leutz, A., Henneges, C., Schneider, E., Schacht, A., Dossenbach, M. & Mrowietz, U. 2020. A 24-week multicentre, randomized, open-label, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ixekizumab vs. fumaric acid esters and methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis naive to systemic treatment. *Br. J. Dermatol.*, 182, 869-79.
72. Reich, K., Pinter, A., Lacour, J. P., Ferrandiz, C., Micali, G., French, L. E., Lomaga, M., Dutronc, Y., Henneges, C., Wilhelm, S., Hartz, S. & Paul, C. 2017. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br. J. Dermatol.*, 177, 1014-23.
73. Puig, L. 2015. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 29, 645-8.
74. LinkCare GmbH 2020. Claims data study on pediatric Psoriasis patients in Germany.
75. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020. *Bevölkerungspyramide: Altersstruktur Deutschlands von 1950-2060* [Online]. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2020&a=18,67&v=2&g> [Zugriff am 18.06.2020].
76. Bundesministerium für Gesundheit 2020. *KM 6-Statistik* [Online]. Verfügbar unter: www.gbe-bund.de [Zugriff am 18.06.2020].
77. Lilly Deutschland GmbH 2020. Beschreibung der Kostenberechnung für Ixekizumab im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren (Stand der Lauer-Taxe 01.07.2020).
78. Augustin, M., Reich, K., Glaeske, G., Schaefer, I. & Radtke, M. 2010. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm. Venereol.*, 90, 147-51.
79. Augustin, M., Chapnik, J., Gupta, S., Buesch, K. & Radtke, M. 2011. Psoriasis verursacht hohe Kosten, mindert die Produktivität am Arbeitsplatz und verringert die Lebensqualität. *Aktuelle Derm.*, 37, 353-9.
80. Augustin, M., Glaeske, G., Schafer, I., Rustenbach, S. J., Hoer, A. & Radtke, M. A. 2012. Processes of psoriasis health care in Germany--long-term analysis of data from the statutory health insurances. *J Dtsch Dermatol Ges*, 10, 648-55.
81. Lilly Deutschland GmbH 2020. Beschreibung der Berechnung der Patientenzahlen für Ixekizumab im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren.
82. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht.* [Online]. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=33174439&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=98369233 [Zugriff am 18.06.2020].
83. Jacobi, A., Langenbruch, A., Purwins, S., Augustin, M., Radtke, M. A. 2015. Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. *Dermatology*, 231, 231-8.

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Kosten einer Behandlung mit Ixekizumab und den ZVT anhand der Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch dargestellt. Zusätzlich werden die Kosten relevanter Zusatzleistungen für die GKV angegeben und daraus die Jahrestherapiekosten berechnet.

Initiale Induktionsschemata bleiben für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: 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)
Ixekizumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle 4 Wochen (40 mg s.c. oder 80 mg s.c.)	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle 2 Wochen (20 mg oder 40 mg s.c.)	26	1
Etanercept	Zielpopulation	1 x wöchentlich für bis zu 24 Wochen (0,8 mg/kg s.c.; 20 mg bis max. 50 mg s.c.)	24	1
Ustekinumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle 12 Wochen (0,75 mg/kg s.c.: 20 mg-45 mg s.c.)	4,3 ^a	1
Abkürzungen: mg: Milligramm; s.c.: subkutan; kg: Kilogramm. Angaben zum Behandlungsmodus beziehen sich ausschließlich auf die Erhaltungstherapie. a: Bei einem Behandlungsmodus von kontinuierlich alle 12 Wochen ergibt sich eine Anzahl an (52/12) Behandlungstagen pro Patient pro Jahr. Zur besseren Übersicht wird im Folgenden (52/12) als 4,3 dargestellt, jedoch wird die genaue Zahl von (52/12) den weiteren Berechnungen zu Grunde gelegt				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ixekizumab

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen mittels subkutaner Injektion ergibt sich aus den folgenden Gewichtsklassen [1]:

Tabelle 3-8: Dosierung von Ixekizumab in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Körpergewicht – Kinder und Jugendliche	Empfohlene Initialdosis (Woche 0)	Empfohlene Erhaltungsdosis alle 4 Wochen (Q4W)
über 50 kg	160 mg (zwei 80 mg Injektionen)	80 mg
25 bis 50 kg	80 mg	40 mg
Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm; Q4W: einmal alle vier Wochen		

Adalimumab

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 4 Jahren, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.

Die empfohlene Adalimumab-Dosis wird für Patienten mit Plaque-Psoriasis im Alter von 4 bis 17 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt.

Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 30 kg wird eine Erhaltungsdosis von 20 mg jede zweite Woche empfohlen [2]. Da entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik Mikrozensus 2017 das durchschnittliche Körpergewicht bei 6-Jährigen 23,6 kg beträgt, bildet 20 mg die untere Spanne der empfohlenen Dosis [3].

Die empfohlene Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg beträgt 40 mg jede zweite Woche [4].

Etanercept

Etanercept ist angezeigt zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) für bis zu 24 Wochen [5].

Entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik Mikrozensus 2017 beträgt das durchschnittliche Körpergewicht bei 6-Jährigen 23,6 kg. Die untere Spanne der empfohlenen Dosis beträgt demnach 18,9 mg ($0,8 \text{ mg} \times 23,6 \text{ kg} = 18,9 \text{ mg}$) und wird aufgerundet bei 20 mg angesetzt [3].

Ustekinumab

Ustekinumab ist für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren indiziert, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder Phototherapien angesprochen oder sie nicht vertragen haben.

Ustekinumab sollte alle 12 Wochen verabreicht werden. Folgende Dosen werden bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis empfohlen [6]:

Tabelle 3-9: Empfohlene Dosis Ustekinumab nach Körpergewicht

Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung	Empfohlene Dosis
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg
Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm	

Entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik Mikrozensus 2017 beträgt das durchschnittliche Körpergewicht bei 6-Jährigen 23,6 kg [3].

Die untere Spanne der empfohlenen Dosis beträgt demnach 17,7 mg ($0,75 \text{ mg} \times 23,6 \text{ kg} = 17,7 \text{ mg}$) und wird gerundet bei 20 mg angesetzt.

Für die obere Spanne wird die empfohlene Dosis von 45 mg für Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von $\geq 60\text{-}\leq 100 \text{ kg}$ herangezogen.

Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht von $> 100 \text{ kg}$ wird für die Kostendarstellung nicht weiter berücksichtigt, da bei 17-Jährigen von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 67 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik Mikrozensus 2017, ausgegangen wird.

Eine Stelara Durchstechflasche darf entsprechend der Angaben in der Fachinformation nicht mehrmals verwendet werden. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten werden somit auch bei einer 20 mg Dosierung die Kosten für eine 45 mg Durchstechflasche angesetzt [6].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ixekizumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle 4 Wochen (40 mg s.c. oder 80 mg s.c.)	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle 2 Wochen (20 mg oder 40 mg s.c.)	26
Etanercept	Zielpopulation	1 x wöchentlich für bis zu 24 Wochen (0,8 mg/kg s.c.; 20 mg bis max.50 mg s.c.)	24
Ustekinumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle 12 Wochen (0,75 mg/kg s.c.; 20 mg-45 mg s.c.)	4,3 ^a
Angaben zum Behandlungsmodus beziehen sich ausschließlich auf die Erhaltungstherapie. Abkürzungen: kg: Kilogramm mg: Milligramm; s.c.: subkutan. a: Bei einem Behandlungsmodus von kontinuierlich alle 12 Wochen ergibt sich eine Anzahl an (52/12) Behandlungstagen pro Patient pro Jahr. Zur besseren Übersicht wird im Folgenden (52/12) als 4,3 dargestellt, jedoch wird die genaue Zahl von (52/12) den weiteren Berechnungen zu Grunde gelegt.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-11: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixekizumab	Zielpopulation	13	40 mg s.c. oder 80 mg s.c.	520 mg oder 1.040 mg (13 x 40 mg) (13 x 80 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Zielpopulation	26	20 mg s.c. oder 40 mg s.c.	520 mg oder 1.040 mg (26 x 20 mg) (26 x 40 mg)
Etanercept	Zielpopulation	24	20 mg-50 mg s.c.	480 mg-1.200 mg (24 x 20 mg) (24 x 50 mg)
Ustekinumab	Zielpopulation	4,3 ^a	20 mg-45 m g s.c.	86 mg-193,5 mg (4,3 ^a x 20 mg) (4,3 ^a x 45 mg)
Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm; s.c.: subkutan. ^a : Bei einem Behandlungsmodus von kontinuierlich alle 12 Wochen ergibt sich eine Anzahl an (52/12) Behandlungstagen pro Patient pro Jahr. Zur besseren Übersicht wird im Folgenden (52/12) als 4,3 dargestellt, jedoch wird die genaue Zahl von (52/12) den weiteren Berechnungen zu Grunde gelegt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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).

Zur Berechnung der benötigten Gesamtwirkstoffmenge pro Patient und Jahr wurde die Anzahl der Behandlungstage mit der verabreichten Wirkstoffmenge pro Gabe/Behandlungstag multipliziert.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ixekizumab	40 mg: 4.070,46 €(3 Stk, N3) 80 mg: 4.070,46 €(3 Stk, N3)	40 mg: 4.068,69 €[1,77 €] 80 mg: 4.068,69 €[1,77 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Adalimumab	20 mg ^c : 249,49 €(1 Stk) – 942,94 €(2 Stk, N1) 40 mg ^c : 2.733,97 €(6 Stk, N3) – 5.190,32 €(6 Stk, N3)	20 mg: 234,16 €[1,77 €, 13,56 €] - 888,22 €[1,77 €, 52,95 €] 40 mg: 2.575,30 €[1,77 €, 156,90 €] - 4.887,74 €[1,77 €, 300,81 €]
Etanercept	10 mg: 311,63 €(4 Stk, N1) 50 mg ^d : 4.124,74 €(12 Stk, N3)	292,77 €[1,77 €, 17,09 €] 3.782,43 €[1,77 €, 340,54 €]
Ustekinumab	45 mg: 5.125,85 €(1 Stk, N1)	4.827,05 €[1,77 €, 297,03 €]
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; N1: kleine Packungsgröße; N3: große Packungsgröße; Stk: Stück. ^a : Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 EUR). ^b : Herstellerrabatt nach § 130a SGB V. ^c : Aufgrund der geplanten Festbetragsgruppe für TNFi wird die Preisspanne zwischen Original und Biosimilar angegeben. ^d : Festbetrag.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der jeweiligen ZVT wurden der Lauer-Taxe online (Stand 01.07.2020) entnommen [7].

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € sowie den Herstellerabschlag nach § 130a SGB V.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 Fachinformation 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixekizumab	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1 x vor Therapie	Eventualposition
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1 x vor Therapie	1
Adalimumab, Etanercept	Zielpopulation	Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	1 x vor Therapie	1
		Virale Hepatitis Serologie	1 x vor Therapie	1
Abkürzungen: HBV: Hepatitis B Virus.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 von Ixekizumab und der jeweiligen ZVT entnommen. Für alle Therapien wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen.

Ixekizumab

Bei einer Therapie mit Ixekizumab ist laut Fachinformation bei Patienten mit latenter Tuberkulose vor Beginn einer Behandlung eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung zu ziehen [1].

Ein Test auf aktive und latente Tuberkulose sollte demnach bei Verdacht auf Tuberkulose vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Diese Leistung wird jedoch nur als Eventualposition aufgelistet und nicht in der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Adalimumab

Bei einer Therapie mit Adalimumab müssen Patienten laut Fachinformation vor Beginn der Behandlung sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Geeignete Screening-Tests wie ein Tuberkulin-Hauttest und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme sollten dafür bei allen Patienten durchgeführt werden.

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn der Therapie mit Adalimumab auf eine HBV-Infektion untersucht werden [4].

Etanercept

Bei einer Behandlung mit Etanercept müssen alle Patienten laut Fachinformation vor Behandlungsbeginn sowohl auf eine aktive als auch inaktive („latente“) Tuberkulose hin untersucht werden. Dies schließt eine gründliche Anamnese bezüglich Tuberkulosevorerkrankungen und möglichen Tuberkulosekontakten ein. Entsprechende Voruntersuchungen wie Tuberkulin-Hauttests und Röntgen-Thorax-Aufnahmen sollen durchgeführt werden [5].

Des Weiteren müssen Patienten vor Einleitung der Therapie auf eine HBV-Infektion hin getestet werden [5].

Ustekinumab

Bei einer Behandlung mit Ustekinumab sollen Patienten vor Beginn der Behandlung auf eine Tuberkuloseinfektion untersucht werden [6]. Geeignete Screening-Tests wie ein Tuberkulin-Hauttest und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme sollten dafür bei allen Patienten durchgeführt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Test auf latente und aktive Tuberkulose: Quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN- γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (EBM: 32670)	58,00
Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, 2 Ebenen (EBM: 34241)	16,04 (146 Punkte)
Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung): HBV-DNA (EBM: 32823)	89,50
Virale Hepatitis Serologie: HBs-Antigen (EBM: 32781) anti-HBs-Antikörper (EBM: 32617) anti-HBc-Antikörper (EBM: 32614)	5,50 5,50 5,90
Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; HBc: Hepatitis B Core-Antigen; HBs: Hepatitis B Surface-Antigen; HBV: Hepatitis B-Virus; IFN: Interferon.	

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet entnommen. Die Kostenangaben ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) (Fassung vom 01. April 2020) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [8].

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ixekizumab	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest (EBM: 32670) und Röntgen-Thorax-Aufnahme (EBM: 34241)	(Eventualposition 58,00 + 16,04)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest (EBM: 32670) und Röntgen-Thorax-Aufnahme (EBM: 34241)	58,00 + 16,04
Adalimumab, Etanercept	Zielpopulation	HBV-DNA (EBM 32823)	89,50
		HBs-Antigen (EBM 32781)	5,50
		anti-HBs-Antikörper (EBM 32617)	5,50
		anti-HBc-Antikörper (EBM 32614)	5,90
Abkürzungen: DNA: Deoxyribonucleic Acid; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBc: Hepatitis B Core-Antigen; HBs: Hepatitis B Surface-Antigen; HBV: Hepatitis B Virus.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede

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

Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Eine detaillierte Beschreibung der Kostenberechnungen ist in der entsprechenden Excel-Tabelle hinterlegt [9].

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ixekizumab	Zielpopulation	17.630,99 € (18.087,16 €) ^c	-	-	17.630,99 € (18.087,16 €) ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	Zielpopulation	20 mg ^a : 6.088,16 € 11.546,86 € (6.256,12 €- 11.863,93 €) ^c 40 mg ^a : 11.159,63 € 21.180,21 € (11.466,09 €- 21.761,87 €) ^c	180,44 €	-	20 mg ^a : 6.268,60 € 11.727,30 € (6.436,56 €- 12.044,37 €) ^c 40 mg ^a : 11.340,07 € 21.360,65 € (11.646,53 €- 21.942,31 €) ^c
Etanercept	Zielpopulation	3.513,24 € 7.564,86 € (3.609,96 €- 7.778,20 €) ^c	180,44 €	-	3.693,68 € 7.745,30 € (3.790,40 €- 7.958,64 €) ^c
Ustekinumab	Zielpopulation	20.917,22 € 20.917,22 € (21.198,32 €) ^c	74,04 €	-	20.991,26 € 20.991,26 € (21.272,36 €) ^c
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MwSt: Mehrwertsteuer.					
^a : Aufgrund der geplanten Festbetragsgruppe für TNFi wird die Preisspanne zwischen Original und Biosimilar angegeben					
^b : Eine Stelara Durchstechflasche darf nicht mehrmals verwendet werden. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten werden auch bei einer 20 mg Dosierung die Kosten für eine 45 mg Durchstechflasche angesetzt [6].					
^c : MwSt 19%; Stand Lauer-Taxe 01.06.2020.					

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 der in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen momentan zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien der Psoriasis im Kindes- und Jugendalter und möglicher Markteintritte in naher und mittelfristiger Zukunft, sind Versorgungsanteile für Ixekizumab in den nächsten fünf Jahren nicht valide schätzbar. Es ist jedoch davon auszugehen, dass in der Realität nur ein Teil der Patienten in der Zielpopulation mit Ixekizumab behandelt werden wird.

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

Es kann nicht valide geschätzt werden, welche Änderungen sich in den Jahrestherapiekosten ergeben werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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.

Abschnitt 3.3.1:

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus den Fachinformationen herangezogen.

Abschnitt 3.3.2:

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige ZVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Abschnitt 3.3.3:

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf:

- dem Herstellerabgabepreis für Ixekizumab, der vom pU zur Verfügung gestellt wurde, und
- den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130a SGB V.

Die Berechnung der Kosten für die jeweilige ZVT beruht auf:

- den Herstellerabgabepreisen und Apothekeneinkaufspreisen, die der Lauer-Taxe entnommen wurden und
- den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130a SGB V.

Der Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige ZVT wurde ausgehend von den Fachinformationen ermittelt.

Abschnitt 3.3.4:

Die Angaben zu zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden aus den Fachinformationen von Ixekizumab und der jeweiligen ZVT abgeleitet.

Aktuelle Preisinformationen wurden in der Lauer-Taxe (Zugriff am 01.07.2020 bzw. für MwSt 19%: 01.06.2020) und im EBMKatalog (Zugriff am 03.06.2020) recherchiert.

Abschnitt 3.3.5:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Angaben aus den jeweiligen Fachinformationen zu Grunde gelegt, sowie die Angaben zu Kosten aus der Lauer-Taxe und zu berücksichtigenden Rabatten (gemäß § 130a Abs. 1 SGB V sowie § 130a Abs. 3b SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz)).

Abschnitt 3.3.6:

Es wurden keine Angaben zu den Versorgungsanteilen gemacht.

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. Eli Lilly Nederland B. V. 2020. Fachinformation Taltz[®](Stand: 06.2020).
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2019. Fachinformation. Humira[®] 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 11.2019).
3. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht.* [Online]. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=33174439&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=98369233 [Zugriff am 18.06.2020].
4. Abbvie. 2019. Fachinformation, Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze/Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11.2019). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020795> [Zugriff am 05.06.2020].
5. PFIZER PHARMA GmbH 2019. Fachinformation. Enbrel[®] 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11.2019).
6. Janssen. 2020. Fachinformation, STELARA[®] 45 mg/90 mg Injektionslösung/STELARA[®] 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02.2020). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020726> [Zugriff am 05.06.2020].
7. LAUER-FISCHER GmbH 2020. *Lauer-Taxe Online 4.0.* [Online]. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe> [Zugriff am 01.07.2020].
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2020. *Online-Version des EBM* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am 03.06.2020].
9. Lilly Deutschland GmbH 2020. Beschreibung der Kostenberechnung für Ixekizumab im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren (Stand der Lauer-Taxe 01.07.2020).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 Ixekizumab entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Ixekizumab ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen Erfahrung hat, für die Ixekizumab angezeigt ist.

Dosierung im vorliegenden Anwendungsgebiet

Es liegen keine Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern unter 6 Jahren vor. Die verfügbaren Daten lassen keine Aussage zu Dosierungsempfehlungen für ein Körpergewicht unter 25 kg zu.

Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen mittels subkutaner Injektion ergibt sich aus den folgenden Gewichtsklassen:

Tabelle 3-17: Dosierung von Ixekizumab in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Körpergewicht – Kinder und Jugendliche	Empfohlene Initialdosis (Woche 0)	Empfohlene Erhaltungsdosis alle 4 Wochen (Q4W)
über 50 kg	160 mg (zwei 80 mg Injektionen)	80 mg
25 bis 50 kg	80 mg	40 mg
Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm; Q4W: einmal alle vier Wochen		

Informationen für die Fertigspritze

Kindern und Jugendlichen mit einer verordneten Dosis von 80 mg kann Ixekizumab direkt per Fertigspritze verabreicht werden.

Zubereitung von 40 mg Ixekizumab für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 25-50 kg:

Dosierungen mit 40 mg Ixekizumab müssen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal zubereitet und verabreicht werden. Hierbei darf nur die Taltz 80 mg/1-ml-Fertigspritze zur Herstellung der verordneten 40 mg Dosis für Kinder und Jugendliche verwendet werden.

Der gesamte Inhalt der Fertigspritze muss in eine sterile, durchsichtige Glasampulle gespritzt werden. Die Glasampulle darf nicht geschüttelt oder geschwenkt werden.

Um die verschriebene Dosis (0,5 ml für 40 mg) aus der Glasampulle aufzuziehen, muss eine 0,5-ml- oder 1-ml-Einwegspritze und eine sterile Nadel verwendet werden.

Die Nadel muss gewechselt werden und eine sterile 27-Gauge-Nadel genutzt werden, um dem Patienten die Lösung zu injizieren. Das ungenutzte, in der Glasampulle verbleibende Ixekizumab muss entsorgt werden.

Das zubereitete Ixekizumab muss innerhalb von 4 Stunden nach Punktion der sterilen Glasampulle bei Raumtemperatur injiziert werden.

Dosierungen mit weniger als 80 mg müssen durch medizinisches Fachpersonal zubereitet werden.

Informationen für die Fertigpen

Dosierungen mit 40 mg Ixekizumab müssen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal zubereitet und verabreicht werden. Dazu darf nur die Ixekizumab 80-mg/1-ml-Fertigspritze verwendet werden.

Der Ixekizumab 80-mg-Fertigpen darf nur für Kinder und Jugendliche mit einer verordneten Dosis von 80 mg, welches keine Zubereitung erfordert, verwendet werden.

Ixekizumab wird für Kinder mit einem Körpergewicht unter 25 kg nicht empfohlen.

Das Körpergewicht des Kindes muss dokumentiert und regelmäßig vor der Dosierung überprüft werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Für ältere Patienten ab 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur eingeschränkte Informationen für Personen ab 75 Jahre vor.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

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

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (Körpergewicht < 25 kg und Alter < 6 Jahre)

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Ixekizumab bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 25 kg und einem Alter von unter 6 Jahren zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Ixekizumab wird als subkutane Injektion verabreicht. Die Injektionsstellen sollten abgewechselt werden. Wenn möglich, sollten Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden. Die Lösung (der Pen/die Spritze) darf nicht geschüttelt werden.

Nach einer entsprechenden Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten Ixekizumab selbst injizieren, wenn ein Arzt dies als angebracht empfindet. Der Arzt sollte jedoch angemessene Nachkontrollen der Patienten sicherstellen.

Dosierungen unter 80 mg, welche eine Zubereitung der Einzeldosis benötigen, sollen nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Gegenanzeigen

Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe auch folgender Abschnitt).

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

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Die Behandlung mit Ixekizumab führt zu einer erhöhten Infektionsrate, wie etwa Infektionen der oberen Atemwege, orale Candidose, Konjunktivitis und Tinea-Infektionen.

Ixekizumab sollte bei Patienten mit klinisch relevanten chronischen Infektionen oder einer Vorgeschichte mit wiederkehrenden Infektionen mit Vorsicht angewendet werden. Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Sollte sich eine Infektion entwickeln, ist der Patient sorgfältig zu überwachen. Die Behandlung mit Ixekizumab ist zu unterbrechen, falls der Patient auf eine Standardtherapie nicht anspricht oder falls die Infektion schwerwiegend wird. Ixekizumab sollte nicht erneut verabreicht werden, bis die Infektion ausgeheilt ist.

Ixekizumab darf Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose sollte vor Behandlungsbeginn mit Ixekizumab eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Überempfindlichkeit

Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich einiger Fälle von Anaphylaxie, Angioödem, Urtikaria und, in seltenen Fällen, späte (10–14 Tage nach der Injektion) schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich ausgedehnter Urtikaria, Dyspnoe und hoher Antikörpertiter, berichtet. Falls eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte die Verabreichung von Ixekizumab sofort unterbrochen und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Entzündliche Darmerkrankung (einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

Es wurden Fälle einer Neuerkrankung oder einer Exazerbation von entzündlichen Darmerkrankungen mit Ixekizumab berichtet. Ixekizumab wird für Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung oder eine Exazerbation einer bereits existierenden entzündlichen Darmerkrankung entwickelt, sollte Ixekizumab abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Impfungen

Ixekizumab sollte nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen angewendet werden. Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Lebendimpfstoffe vor. Zum Ansprechen auf inaktivierte Impfstoffe stehen unzureichende Daten zur Verfügung.

Sonstige Bestandteile

Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 80 mg Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit von Ixekizumab in Kombination mit anderen Immunmodulatoren oder mit einer Phototherapie wurde in Studien zur Plaque-Psoriasis nicht untersucht.

In populationspharmakokinetischen Analysen wurde die Arzneimittel-Clearance von Ixekizumab nicht durch die gleichzeitige Verabreichung von oralen Kortikosteroiden, NSAR, Sulfasalazin oder Methotrexat beeinflusst.

Cytochrom-P450-Substrate

Ergebnisse einer Wechselwirkungsstudie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis haben gezeigt, dass die 12-wöchige, gleichzeitige Gabe von Ixekizumab und Arzneimitteln, die über CYP3A4 (z. B. Midazolam), CYP2C9 (z. B. Warfarin), CYP2C19 (z. B. Omeprazol), CYP1A2 (z. B. Koffein) oder CYP2D6 (z. B. Dextromethorphan) verstoffwechselt werden, keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik dieser Arzneimittel hat.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Es liegen nur eingeschränkte Daten zur Anwendung von Ixekizumab bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen in Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Ixekizumab während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ixekizumab in die Muttermilch übergeht oder nach oraler Aufnahme systemisch resorbiert wird. Ixekizumab wurde jedoch in niedrigen Dosen in die Milch von Langschwanzmakaken ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob entweder das Stillen oder die Behandlung mit Ixekizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Wirkung von Ixekizumab auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 180 mg subkutan ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. In den klinischen Studien wurde von Überdosierungen von bis zu 240 mg subkutan als Einzelgabe ohne schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. Im Falle einer Überdosierung wird zu einer Überwachung des Patienten auf Zeichen oder Symptome von unerwünschten Wirkungen sowie zur sofortigen Einleitung einer geeigneten symptomatischen Behandlung geraten.

Pharmazeutische Angaben

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ixekizumab ist im Kühlschrank zu lagern (2°C-8°C) und nicht einzufrieren.

Es ist in der Originalverpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ixekizumab kann ungekühlt bis zu 5 Tage bei einer Temperatur bis zu maximal 30°C gelagert werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung***Hinweise zur Handhabung***

Die Bedienungsanleitung der Fertigspritze bzw. des Fertigpens, die der Packungsbeilage beigelegt ist, muss sorgfältig befolgt werden.

Die Fertigspritze bzw. der Fertigpen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Ixekizumab darf nicht verwendet werden, wenn Partikel sichtbar sind oder wenn die Lösung trübe und/oder deutlich braun ist.

Nach einem Einfrieren darf Ixekizumab nicht mehr verwendet werden.

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

Zubereitung von 40 mg Ixekizumab für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 25-50 kg

Dosierungen mit 40 mg Ixekizumab müssen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal zubereitet und verabreicht werden. Hierbei darf nur die Taltz 80-mg/1-ml-Fertigspritze zur Herstellung der verordneten 40 mg Dosis für Kinder und Jugendliche verwendet werden.

Der gesamte Inhalt der Fertigspritze muss in eine sterile, durchsichtige Glasampulle gespritzt werden. Die Glasampulle darf nicht geschüttelt oder geschwenkt werden.

Um die verschriebene Dosis (0,5 ml für 40 mg) aus der Glasampulle aufzuziehen, muss eine 0,5-ml- oder 1-ml-Einwegspritze und eine sterile Nadel verwendet werden.

Die Nadel muss gewechselt werden und eine sterile 27-Gauge-Nadel genutzt werden, um dem Patienten die Lösung zu injizieren. Das ungenutzte, in der Glasampulle verbleibende Ixekizumab muss entsorgt werden.

Das zubereitete Ixekizumab muss innerhalb von 4 Stunden nach Punktion der sterilen Glasampulle bei Raumtemperatur injiziert werden.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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.

In Annex IIB der europäischen Zulassungstexte werden folgende Angaben gemacht:

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Ixekizumab ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (Informative Texte, Annex IIB [2]).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von Periodic Safety Update Reports (PSUR) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Abs. 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates; EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt (Informative Texte, Annex IIC [2]).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor [2].

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

Es liegen keine weiteren Bedingungen für das Inverkehrbringen als die zuvor genannten vor.

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.

In Annex IID der europäischen Zulassungstexte werden folgende Angaben gemacht:

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (Informative Texte, Annex IID [2]).

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) [2].

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

Es liegen keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels als die zuvor genannten vor.

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.

Der RMP [3] ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Ixekizumab sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation (Summary of Product Characteristics, SmPC) [2] vor.

Eine Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung inklusive der Angaben der entsprechenden Abschnitte der SmPC ist in Tabelle 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß RMP

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und ulzerative Colitis)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.4 und 4.8)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien sowie Nutzung spezifischer Nachbeobachtungsbögen
Schwerwiegende Infektionen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien sowie Nutzung spezifischer Nachbeobachtungsbögen
Schwere zerebrokardiovaskuläre Komplikationen ^a	Keine	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien sowie Nutzung spezifischer Nachbeobachtungsbögen
Maligne Tumorerkrankungen ^a	Keine	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien sowie Nutzung spezifischer Nachbeobachtungsbögen
Langzeit-Sicherheit bei Erwachsenen (wie seltene Ereignisse und/oder Ereignisse mit einer langen Latenzzeit)	Keine	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien sowie Nutzung spezifischer Nachbeobachtungsbögen
Schwangerschaft und Stillzeit	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.6)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien sowie Nutzung spezifischer Nachbeobachtungsbögen
Ältere Patienten (≥ 75 Jahre)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 5.2)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien
Langzeitsicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien
Patienten mit aktiven Infektionen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.3 und 4.4)	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Immunantwort auf Lebendimpfstoffe	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.4 und 5.1)	Keine
Abkürzungen: SmPC: Summary of Product Characteristics. a: Nur für erwachsene Patienten		

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen als die zuvor genannten vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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 Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation, den informativen Texten (SmPC) und dem RMP zu Ixekizumab entnommen.

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. Eli Lilly Nederland B. V. 2020. Fachinformation Taltz®(Stand: 06.2020).
2. European Medicines Agency 2020. Summary of Product Characteristics - Ixekizumab (Stand: 06.2020). .
3. Eli Lilly and Company 2020. EU Risk Management Plan, Version 7.2. Eli Lilly and Company.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest (EBM: 32670) und Röntgen-Thorax-Aufnahme (EBM: 34241)	Bei Patienten mit latenter TB sollte vor Behandlungsbeginn mit Taltz eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden (Abschnitt 4.4)	Nein

Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Juni 2020

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben

Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Die genannten Leistungen sind im aktuell gültigen EBM abgebildet

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Fassung vom 01. April 2020) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [1].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2020. *Online-Version des EBM* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am 03.06.2020].