

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab (Cosentyx®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 E

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen

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

Stand: 26.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
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	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	76
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	77
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Wichtigste Empfehlungen der S2k-Leitlinie für die Therapie der Plaque-Psoriasis im Kindes- und Jugendalter (7).....	17
Tabelle 3-2: Zugelassene Systemtherapien für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis im Kindes- und Jugendalter	18
Tabelle 3-3: Prävalenz der juvenilen Psoriasis im Jahr 2017 in Deutschland (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse).....	24
Tabelle 3-4: Prävalenz der mittelschweren bis schweren juvenilen Psoriasis im Jahr 2017 in Deutschland (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse).....	24
Tabelle 3-5: Prävalenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland (Ergebnisse aus der vorhandenen Literatur).....	25
Tabelle 3-6: Anteile der mittelschweren und schweren juvenilen Psoriasis in Deutschland (Ergebnisse aus der vorhandenen Literatur).....	26
Tabelle 3-7: Prävalenz der juvenilen Psoriasis im Jahr 2017 in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse)	27
Tabelle 3-8: Prävalenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen (Ergebnisse aus der vorhandenen Literatur).....	28
Tabelle 3-9: Inzidenz der juvenilen Psoriasis im Jahr 2017 in Deutschland (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse).....	30
Tabelle 3-10: Inzidenz der juvenilen Psoriasis im Jahr 2017 in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse)	31
Tabelle 3-11: Prävalenz und Inzidenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland in den Jahren 2014 bis 2017.....	32
Tabelle 3-12: Fünf-Jahres-Prognose für die Prävalenz und Inzidenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland.....	33
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-14: Prävalenz der juvenilen Psoriasis im Jahr 2017 in der GKV / in Deutschland .	35
Tabelle 3-15: Prävalenz der juvenilen Plaque-Psoriasis im Jahr 2017 in der GKV / in Deutschland.....	36
Tabelle 3-16: Prävalenz der mittelschweren bis schweren juvenilen Plaque-Psoriasis im Jahr 2017 in der GKV / in Deutschland	37
Tabelle 3-17: Prävalenz der mittelschweren bis schweren juvenilen Plaque-Psoriasis im Jahr 2020 in der GKV / in Deutschland	37
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50

Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	62
Tabelle 3-26: Arzneimittelkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien (pro Patient und Jahr)	63
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	66
Tabelle 3-28: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	79
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	86

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.
AMNutzenv	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Body Surface Area
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEP	Gute Epidemiologische Praxis
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Aspartat-Aminotransferase (früher: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
GPS	Gute Praxis Sekundärdatenanalyse
GPT	Alanin-Aminotransferase (früher: Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IL	Interleukin
INF	Interferon
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
Mio.	Millionen
MTX	Methotrexat
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

Abkürzung	Bedeutung
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Physician Global Assessment
PsA	Psoriasis-Arthritis
PSUR	Periodic Safety Update Report
PUVA	Psoralen plus UV-A
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
Th-Zellen	T-Helferzellen
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor

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.

Secukinumab (Handelsname Cosentyx®) ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (1).

Für das geplante Anwendungsgebiet wurden vom G-BA Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt und in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 8. Mai 2019 bestätigt (2). Mit der Studie CAIN457A2310 liegt ein direkter Vergleich von Secukinumab und Etanercept im geplanten Anwendungsgebiet vor. Aufgrund dieser vorliegenden Evidenz werden im Dossier Studiendaten im Vergleich zu Etanercept gezeigt, und Etanercept wird folglich als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

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).

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Secukinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren fand am 8. Mai 2019 ein Beratungsgespräch nach § 8 Absatz 1 AMNutzenV (3) mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ statt (Vorgangsnummer 2019-B-045). Die vom G-BA in diesem Gespräch bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet wie folgt (2):

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen¹ Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, die für eine Systemtherapie in Frage kommen, ist:

- Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

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

¹ Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs am 8. Mai 2019 war der voraussichtliche Wortlaut der vorliegenden Indikation „mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen“. Im finalen Wortlaut der Indikation wurde auf das Wort „chronisch“ verzichtet. Da die Psoriasis per se eine chronisch verlaufende Erkrankung ist, ergibt sich aufgrund der Entfernung des redundanten Adjektivs keine Änderung in der Indikation.

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.

Der Wortlaut des Anwendungsgebiets ist der Fachinformation zu Cosentyx® entnommen. Die Informationen zu den Beratungsgesprächen mit der Geschäftsstelle des G-BA basieren auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AMNutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-04).

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. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020). 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AMNutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-045. 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 16. Januar 2020. 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.

Beschreibung der Erkrankung

Psoriasis ist eine multifaktorielle, chronische, systemisch-entzündliche Hauterkrankung. An ihrer Entstehung sind sowohl genetische als auch Umweltfaktoren beteiligt. Psoriasis kann in jedem Lebensalter mit einer Vielzahl an unterschiedlichen Manifestationen und Schweregraden auftreten und mit Gelenkbeteiligung (Psoriasis-Arthritis, PsA) einhergehen (1).

Es gibt verschiedene Phänotypen der Psoriasis (1). Bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren wurde als häufigste Unterart der Psoriasis die Plaque-Psoriasis (73,7 %) beobachtet, gefolgt von Psoriasis guttata (13,7 %), Psoriasis capitis (7,6 %) und Psoriasis pustulosa (1,1 %) (2). Im Folgenden wird hauptsächlich auf die Plaque-Psoriasis (auch: Psoriasis vulgaris) im Kindes- und Jugendalter eingegangen, da diese als relevantes Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Inhalt dieses Dokuments ist.

Symptomatik und Krankheitsverlauf

Der natürliche Verlauf der Psoriasis ist bei jedem Patienten hinsichtlich Ausmaß der betroffenen Hautareale, Schweregrad, Dauer von Schüben und erscheinungsfreier Zeit sowie Auftreten von Begleiterkrankungen sehr unterschiedlich und lässt sich somit nicht vorhersagen.

Ein Drittel der Psoriasis-Erkrankungen beginnt bereits im Kindes- und Jugendalter (3). Wie bei den erwachsenen Patienten stellt auch im Kindes- und Jugendalter die Plaque-Psoriasis die häufigste klinische Form der Psoriasis dar (73,7 %, (2)). Klinisch zeigt sich die Erkrankung durch erythematöse Plaques mit silbrig-weißen Schuppen (4). Während die Herde oft kleiner und Schuppung sowie Infiltration meist geringer ausgeprägt sind als bei Erwachsenen, klagen Kinder oft über Juckreiz (4-7).

Die Erstmanifestation einer juvenilen Psoriasis zeigt sich bei Säuglingen und Kleinkindern häufig im Windelbereich (5). Die Windelregion ist zunächst in Form kaum erhabener, nicht schuppender Plaques betroffen, die im Gegensatz zur Windeldermatitis auch die Inguinalfalten einbeziehen und auf antieczematöse Lokalthérapien nicht rasch ansprechen (7, 8). Diese frühe Form geht häufig in eine Beteiligung von Genitalregion, Kopfhaut und Gesicht sowie von

Handflächen und Fußsohlen über (9). Bei den meisten Kindern ist die Kopfhaut mit dicken, adhären, weißlichen Schuppen auf umschriebener Rötung beteiligt, typisch ist dabei ein Überschreiten der Haargrenzen um 1-2 cm (7, 10). Zudem ist bei pädiatrischen Patienten üblicherweise der Bereich hinter den Ohren, an den Ellenbogen und Knien sowie am Bauchnabel betroffen (4, 9). Diese für erwachsene Patienten untypische Manifestation wird auf das Köbner-Phänomen zurückgeführt. Heinrich Köbner beschrieb im Jahr 1872 erstmals eine Reaktion, bei der bei Patienten mit Psoriasis an gesunden Hautstellen, die zuvor einem Trauma ausgesetzt waren, neue Läsionen auftreten können (11). Dieser Effekt tritt besonders häufig bei Kindern auf (9).

Bei ungefähr einem Drittel der Kinder und Jugendlichen mit Psoriasis tritt eine Nagelbeteiligung auf (12). Hiervon sind Jungen häufiger betroffen als Mädchen (4). Charakteristisch sind subunguale gelbliche Plaques, so genannte Ölflecken, Grübchen- oder Tüpfelnägel, Onycholysen, subunguale Hyperkeratosen, Onychodystrophie und Splitterblutungen (7). Ein Nagelbefall ist nicht nur von diagnostischer Bedeutung, sondern auch mit einem höheren Risiko für eine spätere PsA der Finger- und Zehengelenke assoziiert (7). Es gibt Hinweise aus der Literatur, dass PsA generell bei bis zu 10 % der an Plaque-Psoriasis erkrankten Kindern und Jugendlichen auftritt (10, 13). Auch in der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studie CAIN457A2310 fand sich bei 10 % der eingeschlossenen pädiatrischen Psoriasis-Patienten eine PsA (siehe Modul 4E). Obwohl bei Psoriasis jederzeit eine Gelenkbeteiligung auftreten kann, sind Kinder häufiger von einem gleichzeitigen Krankheitsbeginn der Psoriasis und PsA betroffen als Erwachsene (4).

Risikofaktoren und Pathogenese

Die Pathogenese der Psoriasis umfasst eine komplexe Interaktion zwischen dem Immunsystem und den beiden Hauptrisikofaktoren, die sich auf Krankheitsausbruch und -verschlimmerung auswirken: genetische Prädisposition und Umweltfaktoren.

Bei pädiatrischen Patienten findet sich in über 70 % der Fälle und somit deutlich häufiger als bei Erwachsenen eine positive Familienanamnese (8, 14). Zudem zeigt sich eine Häufung bei monozygoten Zwillingen im Vergleich zu dizygoten Zwillingen (15). Auch hinsichtlich der die Psoriasis beeinflussenden Umweltfaktoren unterscheidet sich die juvenile Psoriasis von der im Erwachsenenalter ausbrechenden Psoriasis (16). So führen Pharyngitis, Streptokokkeninfektion und physisches Trauma bei juveniler Psoriasis häufiger zum Krankheitsausbruch oder -schub als bei erwachsenen Patienten (4, 17). Auch psychologischer oder emotionaler Stress ist ein bedeutender Trigger der Psoriasis bei Kindern (4, 18, 19), welcher die Erkrankung genauso verschlimmern kann wie physische Traumata durch beispielsweise Sonnenbrände oder Hautabschürfungen. Auch jahreszeitliche Unterschiede wirken sich auf die Plaque-Psoriasis aus; aufgrund von reduzierter UV-Strahlung kann es zu einer Verschlechterung der Erkrankung im Winter kommen (4). In einer Kohortenstudie zeigten sich Stress, ein hoher BMI und Tabakrauchexposition als auslösende Faktoren für Psoriasis im Kindes- und Jugendalter (19).

Das Zusammenspiel von genetischer Prädisposition, begünstigenden Umweltfaktoren und Prozessen des angeborenen Immunsystems initiiert die Pathogenese der Psoriasis bei Erwachsenen und führt schließlich zu einer adaptiven Immunantwort (20), bei der das Immunsystem körpereigenes Gewebe als körperfremd erkennt. Dabei stehen auf zellulärer Ebene die dendritischen Zellen im frühen Krankheitsstadium im Mittelpunkt (20, 21).

Diese Zellen spielen durch die Präsentation von Antigenen und Aktivierung von Immunzellen wie neutrophile Granulozyten und T-Zellen eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von Infektionen und Tumoren (22). Eine abnormale Aktivierung dieser Immunzellen kann jedoch potenziell schwerwiegende Autoimmunreaktionen zur Folge haben (22). In den frühen Stadien der Psoriasis setzen beschädigte Keratinozyten (hornbildende Zellen) Nukleinsäuren und eine Vielzahl von antimikrobiellen Peptiden frei, darunter LL37 aus der Gruppe der Cathelicidine und S100 (21), die beide pro-inflammatorische Eigenschaften haben und für die Pathogenese der Psoriasis von Bedeutung sind (20). Positiv geladenes LL37 bildet daraufhin immunstimulatorische Komplexe mit negativ geladener DNA und RNA (20, 22). LL37 gebunden an RNA stimuliert die Toll-like Rezeptoren (TLR) 7 und 8 in myeloischen dendritischen Zellen, während an DNA gebundenes LL37 die TLR 9 in plasmazytoiden dendritischen Zellen stimuliert (20, 21). Die Aktivierung plasmazytoider dendritischer Zellen ist der Schlüsselvorgang zur Entwicklung psoriatischer Plaques (21).

Plasmazytoide dendritische Zellen produzieren große Mengen an Interferon (IFN)- α (20). Die Freisetzung von IFN- α fördert die Reifung von konventionellen myeloischen dendritischen Zellen und die Differenzierung von Monozyten zu inflammatorischen dendritischen Zellen (22), was zur Sezernierung der Botenstoffe Interleukin (IL)-23, IL-12 und Tumornekrosefaktor (TNF) α führt (20). Diese induzieren die Differenzierung von naiven T-Zellen zu T-Helfer-Zellen (Th1, Th17 und Th22) (22), während zusätzlich IFN- γ , IL-17 und IL-22 freigesetzt werden (21). An diesem Prozess können auch epidermale Langerhans-Zellen beteiligt sein (22). Man geht davon aus, dass die Plaque-Psoriasis durch die TNF α /IL-23/Th17-Pfadaktivierung mit anhaltender Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine, insbesondere TNF α , IL-23 und IL-17A, gesteuert wird (21). Insgesamt beschleunigen diese Zytokine die Keratinozytenproliferation in der Epidermis und die Rekrutierung pro-inflammatorischer Zellen, was zur Verstärkung und Aufrechterhaltung der entzündlichen Prozesse in der Haut führt (22).

Die gesteigerte Proliferation und eine gestörte Ausreifung der Keratinozyten sind die Ursache für die in der Plaque-Psoriasis beobachtete Hyperparakeratose. Diese Eigenschaft und die bereits beschriebene Hyperproliferation führen schließlich zu der typischen Schuppung der Haut (23).

Eine Chronifizierung der Plaque-Psoriasis entsteht aus Rückkopplungseffekten zwischen T-Zellen (adaptives Immunsystem) und neutrophilen Granulozyten sowie Keratinozyten (angeborenes Immunsystem) (20). Hierbei stimulieren aktivierte Keratinozyten die IL-17-Produktion der T-Zellen (24), wobei hauptsächlich IL-17A an der Pathophysiologie der Plaque-Psoriasis beteiligt ist (20, 21). Somit stellt IL-17A eine wichtige Verbindung zwischen adaptivem Immunsystem und Keratinozyten in der Pathogenese der Plaque-Psoriasis dar.

Demnach eignet sich die Hemmung von IL-17A als direkter und zielgerichteter Therapieansatz bei der Plaque-Psoriasis (21, 25, 26).

Die Pathogenese der juvenilen Psoriasis ist aktuell Gegenstand der Forschung, wobei erste Ergebnisse auf die Wirksamkeit von IL-17-Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis hinweisen (4, 27). Kinder zeigen dieselben klinischen Varianten der Psoriasis wie Erwachsene – wenn auch mit Unterschieden hinsichtlich Verteilung und Morphologie der Plaques (28). In einer Kohortenstudie wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhter IL-17-Freisetzung und Krankheitsschwere gefunden, sowie kein signifikanter Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen hinsichtlich der Häufigkeit der Th17-Zellen (28).

Komorbiditäten

Bei Psoriasis-Patienten unter 20 Jahren finden sich doppelt so häufig Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) wie bei gleichaltrigen Kindern und Jugendlichen ohne Psoriasis (14,4 % vs. 7,2 %) (3). Kürzlich veröffentlichte Richtlinien eines Expertenpanels empfehlen vor allem ein Screening hinsichtlich PsA, Depression und Angststörungen (29).

Im Detail zeigten Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen juveniler Psoriasis und erhöhtem Vorkommen von Hyperlipidämie, Übergewicht, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, rheumatoider Arthritis und Morbus Crohn (3). Zudem zeigten sich in der Patientengruppe erhöhte Prävalenzen für ischämische Herzkrankheiten und Colitis ulcerosa; hier waren die Unterschiede zur Kontrollgruppe jedoch nicht statistisch signifikant (3).

Patienten mit Psoriasisausbruch im Kindes- und Jugendalter scheinen zusätzlich ein höheres Risiko aufzuweisen, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln als gleichaltrige Kontrollpersonen ohne Psoriasis: Eine Kohortenstudie zeigte hier mit 30 % vs. 7,4 % der Betroffenen einen signifikanten Unterschied (30). Eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen Psoriasis und Herz- und Stoffwechselerkrankungen ist die der Psoriasis zugrundeliegende chronische Entzündung (31).

Bei pädiatrischen Patienten mit Psoriasis zeigte eine retrospektive Analyse von Krankenkassendaten ein signifikant erhöhtes Risiko für psychiatrische Begleiterkrankungen im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne Psoriasis (32). Vor allem Depressionen und Angststörungen traten in der Patientenkohorte signifikant häufiger auf (32).

Diagnose und Einteilung in Krankheitsstadien

Diagnose

Die Diagnose einer Plaque-Psoriasis lässt sich bei Kindern und Jugendlichen in den meisten Fällen klinisch stellen (7), auch wenn sich die Diagnosestellung schwieriger gestaltet als bei Erwachsenen. Das liegt daran, dass pädiatrische Patienten oft ein uncharakteristisches klinisches Bild aufweisen (7). Wie bereits im Abschnitt zu Symptomatik und Krankheitsverlauf

beschrieben wurde, sind bei Kindern und Jugendlichen typischerweise andere Körperteile betroffen und die Plaques geringer ausgeprägt als bei Erwachsenen. Die klassischen Psoriasis-Phänomene (Kerzenwachs-Phänomen, Phänomen des letzten Häutchens und Auspitz-Phänomen) sind zwar auch im Kindesalter für die Diagnosefindung hilfreich, aber weniger häufig positiv als bei Erwachsenen (9). Dermatoskopisch können punktförmige Gefäße in regelmäßiger Verteilung auf gerötetem Grund sowie oberflächliche weiße Schuppen erkannt werden (7).

Klassifikation der Schweregrade

Für die Bestimmung des Schweregrads der Psoriasis werden die Messinstrumente PASI (Psoriasis Area and Severity Index), BSA (Body Surface Area) und DLQI (Dermatology Life Quality Index) herangezogen (7, 25). Mit dem PASI wird die Ausprägung der Plaque-Merkmale Erythem (Rötung), Desquamation (Schuppung) und Induration (Dicke) gemessen, der BSA gibt den Prozentsatz der betroffenen Körperoberfläche an und der DLQI dient zur Erhebung der Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Psoriasis. Bei pädiatrischen Patienten im Alter von einschließlich 4 bis einschließlich 16 Jahren kann die Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem CDLQI (Children's Dermatology Quality Life Index) bestimmt werden. Für jüngere Patienten kann hier die Cartoon-Version des CDLQI zum Einsatz kommen. Auch der PGA (Physician Global Assessment) ist ein in klinischen Studien etablierter Score, der zur Beurteilung des Schweregrads herangezogen werden kann (7). Eine detaillierte Beschreibung dieser Messinstrumente befindet sich in Modul 4E.

Bei erwachsenen Patienten erfolgt die Einteilung des Schweregrads gemäß S3-Leitlinie mithilfe der oben beschriebenen Skalen in eine leichte ($BSA \leq 10$ und $PASI \leq 10$ und $DLQI \leq 10$) und eine mittelschwere bis schwere ($BSA > 10$ oder $PASI > 10$ und $DLQI > 10$) Psoriasis (25). Da bislang keine validierten und etablierten Messinstrumente zur Beurteilung speziell einer juvenilen Psoriasis existieren, kann laut S2k-Leitlinie diese Einteilung bis auf die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch für pädiatrische Patienten eingesetzt werden (7). Speziell der PASI ist aufgrund des verbreiteten Einsatzes in klinischen pädiatrischen Studien weitläufig akzeptiert (7) und wird auch in der klinischen Praxis zur Beurteilung von Ausmaß und Ausbreitung der patientenrelevanten Symptome Rötung, Dicke und Schuppung eingesetzt. Auch der PGA ist auf Kinder und Jugendliche übertragbar (7). Der CDLQI wird sowohl in klinischen Studien als auch in der Routineversorgung zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis eingesetzt und ist in der Altersgruppe der 4–16-jährigen validiert (33).

Krankheitslast

Psoriasis stellt für Kinder und Jugendliche eine große emotionale Belastung dar, die mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität einhergeht und hierbei mit Epilepsie oder Asthma vergleichbar ist (16, 34). Dabei hat der Schweregrad der Erkrankung einen stärkeren Einfluss

auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität als das Alter der Patienten bei Krankheitsausbruch (4).

Speziell die Sichtbarkeit psoriatischer Läsionen wirkt sich negativ auf die Lebensqualität aus. Dies stellt besonders bei Kindern und Jugendlichen ein Problem dar, da in diesem Alter häufig das Gesicht von Effloreszenzen betroffen ist (4). Dazu kommt, dass für viele Kinder und Jugendliche das Wohlbefinden im eigenen Körper aufgrund der Schuppung beeinträchtigt ist – ein Aspekt, der bislang in der Literatur wenig Beachtung findet (4).

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Komorbiditäten wirkt sich die Psoriasis bei frühem Krankheitsausbruch aufgrund psychischer Begleiterkrankungen und der daraus folgenden Stigmatisierung nachhaltig negativ auf den Lebensverlauf der betroffenen Kinder und Jugendlichen aus (35). Kinder und Jugendliche mit Psoriasis leiden zudem häufig unter Mobbing, sozialer Ausgrenzung und sogar physischer Gewalt durch Gleichaltrige (4).

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 bestimmt.

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.

Therapeutischer Bedarf

Die Psoriasis ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter, die die physische und psychische Entwicklung der betroffenen Kinder und Jugendlichen maßgeblich beeinträchtigt (16). Eine prospektive Beobachtungsstudie zeigte einen positiven Effekt sowohl der topischen als auch der systemischen Psoriasisstherapie auf die Lebensqualität der betroffenen Kinder und Jugendlichen (36). Obwohl bei Kindern überwiegend leichte Formen der Psoriasis auftreten, zeigen sich bei ca. 20 % mittelschwere bis schwere Ausprägungen, die einer systemischen oder Lichttherapie bedürfen (4, 37, 38). Eine internationale Übersichtsarbeit berichtet sogar einen Anteil von bis zu 27 % Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsausprägung und Einsatz von Biologika bei 25 % der

betrachteten Patienten (39). Juvenile Psoriasis ist zudem oft deutlich sichtbar, da die Plaques häufiger als bei Erwachsenen im Gesicht auftreten, was zu einer reduzierten Lebensqualität der Patienten führt und eine effektive Behandlung notwendig macht (38).

Behandlung der juvenilen Psoriasis nach aktuellen Therapieempfehlungen

Das Ziel der Psoriasisbehandlung bei Kindern und Jugendlichen besteht analog zur Therapie bei erwachsenen Patienten in einer Reduktion der Hauteffloreszenzen um mindestens 75 % (entspricht einer PASI-75-Response) oder um 50 – 75 % bei guter Lebensqualität ($DLQI \leq 5$ bzw. $CDLQI \leq 5$ bei 4–16-Jährigen) (7).

Die Empfehlungen der S2k-Leitlinie von 2019 zur Psoriasisstherapie sind in nachfolgender Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Wichtigste Empfehlungen der S2k-Leitlinie für die Therapie der Plaque-Psoriasis im Kindes- und Jugendalter (7)

Topische Therapieoptionen		
Therapeutikum	Zulassungsstatus	Leitlinienempfehlung
Calcipotriol (zugel. ab 6 J.) Tacalcitol (zugel. ab 12 J.)	Zulassung für Kinder/Jugendliche	wird empfohlen
Kortikoide		
Dithranol (stationär)		
Calcineurininhibitoren (Gesicht/Intertrigines)	off-label für Psoriasis	kann empfohlen werden
Tazaroten	aktuell in Deutsch- land nur als Reimport erhältlich	kann erwogen werden bei nicht ausreichen- dem Therapieerfolg, Unverträglichkeit, Kon- traindikation gegenüber anderen topischen Therapieoptionen
Dithranol (ambulant)	Zulassung für Kinder/Jugendliche	
Systemische Therapieoptionen		
Therapeutikum	Zulassungsstatus	Leitlinienempfehlung
Adalimumab (zugel. ab 4 J.)	Erstlinientherapie, Zulassung für Kinder/Jugendliche	wird empfohlen
Acitretin (nur für pustulöse Formen)	Erstlinientherapie, keine Zulassung für Kinder/Jugendliche	
Methotrexat (MTX)		

Etanercept (zugel. ab 6 J.)	Zweitlinientherapie, Zulassung für Kinder/Jugendliche	wird empfohlen bei nicht ausreichendem Therapieerfolg, Unverträglichkeit, Kontraindikation von Adalimumab oder MTX
Ustekinumab (zugel. ab 6 J.) ^a		
Ciclosporin (Induktionstherapie)	Erstlinientherapie, keine Zulassung für Kinder/Jugendliche	kann empfohlen werden bei nicht ausreichendem Therapieerfolg, Unverträglichkeit, Kontraindikation von Adalimumab oder MTX
Fumarsäureester		
Brodalumab	Erstlinientherapie, keine Zulassung für Kinder/Jugendliche	kann erwogen werden bei nicht ausreichendem Therapieerfolg, Unverträglichkeit, Kontraindikation anderer systemischer Therapieoptionen
Certolizumab pegol		
Guselkumab		
Ixekizumab ^b		
Secukinumab ^c		
Apremilast	Zweitlinientherapie, keine Zulassung für Kinder/Jugendliche	
Infliximab		
<p>a: In der Leitlinie aus dem Jahr 2019 ist Ustekinumab noch als ab 12 Jahren zugelassen geführt. Im Januar 2020 erfolgte die Zulassungserweiterung auf Kinder ab 6 Jahren (40).</p> <p>b: In der Leitlinie aus dem Jahr 2019 ist Ixekizumab noch als nur für erwachsenen Patienten zugelassen geführt. Im Juni 2020 erfolgte die Zulassungserweiterung auf Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg als Erstlinientherapie (41).</p> <p>c: In der Leitlinie aus dem Jahr 2019 ist Secukinumab noch als nur für erwachsenen Patienten zugelassen geführt. Am 31.07.2020 erfolgte die Zulassungserweiterung auf Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren als Erstlinientherapie (42).</p>		

Eine Schwierigkeit bei der Behandlung pädiatrischer Patienten ist die fehlende Zulassung vieler Arzneimittel in diesem Kollektiv. Aktuell sind neben Secukinumab lediglich vier Systemtherapien für die Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis im Kindes- und Jugendalter zugelassen. Einen Überblick über ihre empfohlene Anwendung laut Fachinformation gibt Tabelle 3-2.

Tabelle 3-2: Zugelassene Systemtherapien für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis im Kindes- und Jugendalter

Handelsname (Wirkstoff)	Empfohlene Dosierung und Applikation		Anwendung in der Plaque-Psoriasis
Adalimumab (z. B. Idacio®) (43)	15 kg – < 30 kg	Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von einer Dosis von 20 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis	
	≥ 30 kg	Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis	

Handelsname (Wirkstoff)	Empfohlene Dosierung und Applikation		Anwendung in der Plaque-Psoriasis	
	Die Fortsetzung der Therapie länger als 16 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne nicht ansprechen, sorgfältig abgewogen werden. Wenn die Wiederaufnahme der Therapie mit Idacio® angezeigt ist, sollte bezüglich Dosis und Behandlungsdauer die oben beschriebene Anleitung befolgt werden.		Idacio® 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.	
Etanercept (z. B. Enbrel®) (44)	Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) für bis zu 24 Wochen. Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Falls eine erneute Behandlung mit Enbrel® indiziert ist, sollte die oben beschriebene Anleitung zur Behandlungsdauer befolgt werden.		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.	
Ustekinumab (Stelara®) (40)	Stelara® sollte in Woche 0 und 4 und dann alle 12 Wochen verabreicht werden. Die Dosierung basiert auf dem Körpergewicht.		Stelara® ist für die Behandlung der mittel-schweren 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.	
	< 60 kg	0,75 mg/kg		
	≥ 60 – ≤ 100 kg	45 mg		
	> 100 kg	90 mg		
Um das Injektionsvolumen (ml) für Patienten < 60 kg zu berechnen, wird folgende Formel angewendet: Körpergewicht (kg) × 0,0083 (ml/ kg). Bei Patienten, die innerhalb von 28 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.				
Ixekizumab (Taltz®) (41)	Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen mittels subkutaner Injektion ergibt sich aus den folgenden Gewichtsklassen:			
	Körpergewicht	Empfohlene Initialdosis		Empfohlene Erhaltungsdosis alle 4 Wochen
	über 50 kg	160 mg (zwei 80 mg Injektionen)		80 mg
25 – 50 kg	80 mg	40 mg		

Handelsname (Wirkstoff)	Empfohlene Dosierung und Applikation	Anwendung in der Plaque-Psoriasis								
	<p>Taltz wird für Kinder mit einem Körpergewicht unter 25 kg nicht empfohlen. Das Körpergewicht des Kindes muss dokumentiert und regelmäßig vor der Dosierung überprüft werden.</p> <p>Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen nicht auf die Behandlung angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.</p> <p>Dosierungen unter 80 mg, welche eine Zubereitung der Einzeldosis benötigen, sollen nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.</p>	Taltz® 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.								
Secukinumab (Cosentyx®) (42)	Die empfohlene Dosis ist abhängig vom Körpergewicht und wird als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4 verabreicht, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen.	Cosentyx® ist angezeigt für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung</th> <th>Empfohlene Dosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 25 kg</td> <td>75 mg</td> </tr> <tr> <td>25 bis 50 kg</td> <td>75 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 50 kg</td> <td>150 mg (*kann auf 300 mg erhöht werden)</td> </tr> </tbody> </table>		Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung	Empfohlene Dosis	< 25 kg	75 mg	25 bis 50 kg	75 mg	≥ 50 kg	150 mg (*kann auf 300 mg erhöht werden)
	Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung		Empfohlene Dosis							
	< 25 kg		75 mg							
	25 bis 50 kg		75 mg							
≥ 50 kg	150 mg (*kann auf 300 mg erhöht werden)									
*Manche Patienten können einen zusätzlichen Nutzen aus der höheren Dosis ziehen.										

In den letzten Jahren ist die Anwendung von Biologika bei Kindern und Jugendlichen deutlich angestiegen. Im Jahr 2017 wurden 2,94 % der GKV-versicherten Kinder und Jugendlichen ein Biologikum verschrieben; dieser Anteil lag in einer früheren Analyse aus dem Jahr 2009 noch bei 0,31 % (45, 46).

Bedarfsdeckung durch Secukinumab

Bei der Behandlung einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis sollte eine möglichst umfassende, stabile und anhaltende Symptombefreiheit, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine gute Verträglichkeit der Behandlung erzielt werden. Die Behandlung der Plaque-Psoriasis muss aufgrund ihrer Chronizität üblicherweise lebenslang erfolgen (47). Mit den gegenwärtig zur Verfügung stehenden Therapieoptionen kann keine Heilung, aber eine dauerhafte Remission der Symptomatik erreicht werden.

Bislang sind neben Secukinumab für die systemische Behandlung der (mittelschweren bis) schweren juvenilen Plaque-Psoriasis Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab und Ixekizumab zugelassen, davon besitzen lediglich Adalimumab und Ixekizumab eine systemische Erstlinienzulassung in dieser Indikation (siehe Tabelle 3-2).

Secukinumab ist seit dem Jahr 2015 für die Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zugelassen. In dieser Indikation wird Secukinumab in der deutschen S3-Leitlinie aufgrund der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit empfohlen (25). Der G-BA stellte für Secukinumab auf Grundlage der CLEAR- und der PRIME-Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis sowohl als Erst- als auch als Zweitlinientherapie einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest (48, 49). Im Detail wurde Secukinumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (Patientenpopulation A) ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern zugesprochen (50). Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, wurde ein beträchtlicher bzw. geringer Zusatznutzen bei Patienten mit bzw. ohne Biologika-Vorbehandlung (Patientenpopulation B1 bzw. B2) gegenüber Ustekinumab festgestellt (51). Der Interleukin-17A-Inhibitor Secukinumab bindet an humanes IL-17A und neutralisiert die Bioaktivität dieses Zytokins. IL-17A stellt eines der wichtigsten pro-inflammatorischen Zytokine bei immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen dar. Somit weist Secukinumab einen Wirkmechanismus auf, der es erlaubt, das der Psoriasis zugrundeliegende Entzündungsgeschehen gezielt zu unterbrechen und so zu einer Linderung der Symptome zu führen.

Secukinumab wirkt durch gezielte Intervention am Immunsystem erst auf späte Prozesse der immunitzündlichen Signalkaskaden ein. Somit kann spezifisch und zielgerichtet in das Entzündungsgeschehen eingegriffen werden (52). Durch die hochselektive Hemmung beeinträchtigt Secukinumab dabei keine weiteren immunologisch wichtigen Funktionen der Th17-Zellen oder anderer Mitglieder der IL-17-Familie.

Aufgrund des chronischen Verlaufs der Psoriasis und der Ähnlichkeit zur Krankheitsausprägung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten kann davon ausgegangen werden, dass Wirkmechanismus und Metabolisierung von Secukinumab bei beiden Kollektiven ähnlich verlaufen. Somit würden auch Kinder und Jugendliche mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, von einer Behandlung mit Secukinumab profitieren.

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.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz wurden eine GKV-Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben und Literaturquellen verwendet. Da sich die Publikationen teilweise in der Methodik, Art der Erhebung der Daten oder Diagnostik unterscheiden, ist mit einer Unsicherheit der Zahlen zu rechnen. Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte gemäß einem prädefinierten Analyseprotokoll (53). Die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse liegen in Form einer Excel-Datei vor (54). Alle hierauf beruhenden Kalkulationen für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 sind in einer gesonderten Excel-Datei dokumentiert (55). Die Berechnungen basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Zur Vereinfachung werden in Modul 3 Anteile als Prozentzahlen auf maximal drei Nachkommastellen gerundet und kalkulierte Patientenzahlen als ganze Zahlen gerundet dargestellt.

Angaben zur Prävalenz

Datengrundlage der GKV-Routinedatenanalyse

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) (53). Die Datenbank enthält anonymisierte, longitudinale Versichertendaten von ca. 8 Mio. gesetzlich Versicherten in Deutschland, welche hauptsächlich in Betriebs- oder Innungskrankenkassen versichert sind. Für diese Analyse wurde dabei eine auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Bevölkerung abgestimmte repräsentative Stichprobe von etwa 4 Mio. Versicherten verwendet (ca. 5 % der Gesamtbevölkerung, auf Basis aktueller Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamts (54)).

Selektion der Population der GKV-Routinedatenanalyse

Versicherte wurden bei dieser Analyse eingeschlossen, wenn sie zwischen dem 01. Januar bzw. ab Geburt im jeweiligen Analysejahr (die einzelnen Jahre 2014-2017) bis 31. Dezember des Folgejahres bzw. bis zum Tod innerhalb dieses Zweijahreszeitraums durchgehend versichert und damit durchgehend beobachtbar waren. Für die weitere Berechnung werden die Angaben aus dem aktuellsten Analysejahr herangezogen. Die Studienpopulation zur Bestimmung der

Prävalenz umfasste im Jahr 2017 3.696.471 Patienten, davon waren 408.591 im Alter von 6 bis < 18 Jahren (54, 55).

Die Indikation Psoriasis wurde mit dem folgenden ICD-10-Code aufgegriffen: L40.- Psoriasis.

Versicherte wurden als prävalente Psoriasis-Patienten im jeweiligen Jahr aufgegriffen, wenn mindestens eine stationäre Hauptdiagnose und/oder zwei gesicherte ambulante Diagnosen in verschiedenen Quartalen (innerhalb von vier Quartalen ab dem ersten Quartal mit Diagnose; stationäre Nebendiagnosen werden dabei wie eine gesicherte ambulante Diagnose gezählt) vorlagen. Es wurden alle einzelnen Altersjahre von einschließlich 6 bis einschließlich 18 Jahren sowie die beiden Altersgruppen < 6 Jahre und > 18 Jahre berücksichtigt. Hierbei galt das Alter zum 01. Januar des jeweiligen Analysejahres (53).

Zur Ermittlung der Schweregrade der Psoriasis wurde wie folgt vorgegangen: Fand sich eine Verschreibung eines Wirkstoffs für mittelschwere bis schwere chronische Psoriasis im jeweiligen Analysejahr, wurde dieser Patient als prävalenter Patient mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung gezählt. Sollte sowohl eine Verschreibung eines Wirkstoffs für mittelschwere bis schwere chronische Psoriasis als auch eine Verschreibung eines Wirkstoffs für schwere chronische Psoriasis bei einem einzelnen Patienten vorliegen, wurde dieser als Patient mit schwerer chronischer Psoriasis gewertet (53).

Die Prävalenz wurde schließlich auf die deutsche Gesamtbevölkerung (auf Basis aktueller Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamts) sowie auf die Bevölkerung der GKV-Versicherten (auf Basis der Risikogruppeneinteilung des Bundesamts für Soziale Sicherung) hochgerechnet. Da die Risikogruppeneinteilung des Bundesamts für Soziale Sicherung auf Altersgruppen basiert, erfolgte die Hochrechnung für einzelne Altersjahre über die Gewichtung der entsprechenden Altersgruppe, sodass jedes Altersjahr einer Altersgruppe das gleiche Gewicht für die Hochrechnung erhält.

Ergebnisse zur Prävalenz aus der GKV-Routinedatenanalyse

Im Jahr 2017 wurden in der InGef-Datenbank 929 Patienten zwischen 6 und < 18 Jahren mit Psoriasis aufgegriffen. Das entspricht einem Anteil von 0,23 %. Hochgerechnet für die GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung entspricht das 17.291 bzw. 20.115 Patienten mit Psoriasis (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Prävalenz der juvenilen Psoriasis im Jahr 2017 in Deutschland (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse)

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der juvenilen Psoriasis ^a in der InGef-Datenbank	2017	929 / 0,23 %
Prävalenz der juvenilen Psoriasis in der GKV	2017	17.291 / 0,23 %
Prävalenz der juvenilen Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	20.115 / 0,22 %
a: Definiert als Kinder und Jugendliche ab 6 bis <18 Jahren mit Psoriasis (L40.-) Quelle: (54, 55)		

Der Anteil der prävalenten Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis in der InGef-Datenbank belief sich für das Jahr 2017 auf 0,013 % (n=53). Hochgerechnet auf die GKV bzw. die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich 999 bzw. 1.164 Patienten (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Prävalenz der mittelschweren bis schweren juvenilen Psoriasis im Jahr 2017 in Deutschland (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse)

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der mittelschweren bis schweren juvenilen Psoriasis ^a in der InGef-Datenbank	2017	53 / 0,013 %
Prävalenz der mittelschweren bis schweren juvenilen Psoriasis in der GKV	2017	999 / 0,013 %
Prävalenz der mittelschweren bis schweren juvenilen Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	1.164 / 0,013 %
a: Definiert als Kinder und Jugendliche ab 6 bis < 18 Jahren mit Psoriasis (L40.-) Quelle: (54, 55)		

Somit ergibt sich für den Anteil der juvenilen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Verlaufsform (siehe Tabelle 3-4) an denjenigen mit jeglicher Erkrankungsschwere (siehe Tabelle 3-3) ein Wert von 5,71 % ($\frac{53}{929} \times 100 = 5,71$).

Wie weiter oben bereits gezeigt wurde, ist der Anteil der Biologikatherapien zwischen 2009 und 2017 erheblich angestiegen (45). Da auch im Jahr 2017 Biologika noch relativ neue Therapien darstellten, ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten mit schwerer Psoriasis eher unterschätzt wird, wenn man den Anteil der Verschreibungen zugrunde legt.

Ergebnisse zur Prävalenz aus der Literatur

Die Ergebnisse der vorhandenen Literatur zur Prävalenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland sind in Tabelle 3-5 beschrieben.

Tabelle 3-5: Prävalenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland (Ergebnisse aus der vorhandenen Literatur)

Quelle	Daten	Methode	Population	n	Prävalenz
Biermann 2019 (45)	Deutsche GKV-Daten 2017	Identifikation über ICD-10-Code	Psoriasis alle Schweregrade (L40.-)	4,34 Mio.	0,12 %
Jacobi 2015 (56) Augustin 2015 (57) Augustin 2013 (46)	Deutsche GKV-Daten 2009	Identifikation über ICD-10-Code	Psoriasis alle Schweregrade (L40.-)	1,64 Mio., davon 293.181 < 18 Jahre	0,45 %
Matusiewicz 2014 (58)	Deutsche GKV-Daten 2007	Identifikation über ICD-10-Code	Psoriasis alle Schweregrade (L40.-)	6,7 Mio., davon 1,2 Mio. ≤ 18 Jahre	0,40 %
Augustin 2010 (3) Schäfer 2011 (59)	Deutsche GKV-Daten 2005	Identifikation über ICD-10-Code	Psoriasis alle Schweregrade (L40.-)	1,3 Mio., davon 306.020 ≤ 18 Jahre	0,71 % 0,73 % (< 20 Jahre); 0,03% mittelschwer bis schwer ¹
Schmitt 2010 (60)	Deutschland-weite repräsentative Umfrage	Querschnittsuntersuchung mit Fragebogen KIGGS	Psoriasis-Diagnose durch beh. Arzt	17.641 Kinder und Jugendliche 0-17 Jahre	1,37 % (Lebenszeitprävalenz)
¹ Unter der Annahme, dass auch bei Kindern und Jugendlichen gilt, dass 4,2 % eine Therapie bekommen, die auf eine mittelschwere bis schwere Psoriasis hindeuten.					

Wie aus Tabelle 3-5 ersichtlich ist, beruhen die Prävalenzangaben zu den Jahren 2007 von Matusiewicz et al. (58) und 2005 von Augustin et al. und Schäfer et al. (3, 59) auf einer Patientengruppe der einschließlich 18-Jährigen. Deswegen können diese Werte in der weiteren Berechnung der Zielpopulation nicht berücksichtigt werden. Die Angabe zur Lebenszeitprävalenz von Schmitt et al. (60) kann ebenfalls für die weitere Berechnung nicht herangezogen werden, da sich die Angaben zur Zielpopulation gemäß Vorgaben auf einen Jahreszeitraum beziehen sollen.

Somit ergeben sich aus der Literatur Prävalenzangaben für die juvenile Psoriasis in Deutschland zwischen 0,12 % nach Biermann et al. (45) und 0,45 % nach Jacobi et al. und Augustin et al. (46, 56, 57) (siehe Tabelle 3-5).

Internationale Prävalenzangaben zur juvenilen Psoriasis bewegen sich zwischen 0 % in Asien und 0,7 % in Europa (61-65). Angaben aus internationalen Studien sind hier und in den folgenden Abschnitten der Vollständigkeit halber aufgeführt und werden zur weiteren Berechnung der Zielpopulation nicht herangezogen.

Angaben zum Schweregrad der juvenilen Psoriasis in Deutschland aus der Literatur sind in nachfolgender Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Anteile der mittelschweren und schweren juvenilen Psoriasis in Deutschland (Ergebnisse aus der vorhandenen Literatur)

Quelle	Daten	n	Anteile
Biermann 2019 (45)	Deutsche GKV-Daten 2017	4,34 Mio.	2,94 % behandelt mit Biologika
Bachmann 2014 (37)	Krankenakten	73 1 – 17-Jährige	20 % mit schwerer Erkrankung, die systemische Therapie benötigen
Matusiewicz 2012 (66)	Krankenakten	244 bis 18-Jährige	31,3 % mit mittelschwerer und 14,9 % mit schwerer Verlaufsform, 7,7 % mit systemischer Therapie

Für die weitere Berechnung der Zielpopulation kann der Anteil der mittelschweren bis schweren Verlaufsform bzw. Anwendung von Systemtherapie bei Patienten mit schwerer juveniler Psoriasis mit 20 % (siehe Tabelle 3-6) angenommen werden. Der ermittelte Anteil von Bachmann et al. (37) beruht zwar auf einer sehr kleinen Stichprobe, die Größenordnung der Subgruppe mit schwerer Erkrankung (20 %) deckt sich jedoch mit Angaben aus einem internationalen Reviewartikel: Hier wird der Anteil an pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die eine systemische Therapie benötigen, ebenfalls mit 20 % angegeben (4) und wird deshalb als plausibel angenommen. Die Angaben von Matusiewicz et al. (66) sind aufgrund der Patientenpopulation für die weitere Berechnung der Zielpopulation nicht geeignet (Einschluss 18-jähriger Patienten). Die Angaben von Biermann et al. (45) eignen sich aufgrund nicht aufschlussreicher Berücksichtigung der Therapieformen ebenfalls nicht zur Ermittlung des Anteils mit mittelschwerer und schwerer Psoriasis.

Internationale Daten zum Schweregrad der juvenilen Psoriasis geben Anteile von 13 % mit schwerer Verlaufsform (bzw. 27 % mit mittelschwerer bis schwerer Verlaufsform) und 25 % mit Biologika-Therapie an (39).

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden der Prävalenz

Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse

Der Anteil der Patienten in der InGef-Datenbank mit Psoriasis im Jahr 2017 wurde in alters- und geschlechtsspezifischen Gruppen analysiert und ist in nachfolgender Tabelle 3-7 hochgerechnet auf Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-7: Prävalenz der juvenilen Psoriasis im Jahr 2017 in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse)

Altersgruppen	Weiblich	Männlich	Gesamt
Gesamt	0,244 %	0,206 %	0,225 %
6 Jahre	0,091 %	0,051 %	0,070 %
7 Jahre	0,099 %	0,082 %	0,090 %
8 Jahre	0,160 %	0,136 %	0,148 %
9 Jahre	0,152 %	0,116 %	0,133 %
10 Jahre	0,217 %	0,205 %	0,211 %
11 Jahre	0,177 %	0,203 %	0,191 %
12 Jahre	0,213 %	0,165 %	0,188 %
13 Jahre	0,272 %	0,169 %	0,219 %
14 Jahre	0,255 %	0,326 %	0,291 %
15 Jahre	0,348 %	0,310 %	0,329 %
16 Jahre	0,421 %	0,335 %	0,376 %
17 Jahre	0,478 %	0,338 %	0,405 %
Quelle: (54, 55)			

Wie in Tabelle 3-7 dargestellt, ist die Prävalenz der juvenilen Psoriasis bei Mädchen in nahezu jedem Lebensalter etwas höher als bei Jungen. Bei Betrachtung der Altersgruppen wird deutlich, dass die Prävalenz bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres weitgehend linear ansteigt.

Ergebnisse aus der Literatur

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland ließen sich in der vorhandenen Literatur wie in Tabelle 3-8 dargestellt identifizieren.

Tabelle 3-8: Prävalenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen (Ergebnisse aus der vorhandenen Literatur)

Prävalenz nach Geschlecht					
Quelle	Daten	n	weiblich	männlich	insgesamt
Jacobi 2015 (56) Augustin 2013 (46)	Deutsche GKV-Daten 2009	1,64 Mio., davon 293.181 < 18 Jahre	0,48 %	0,42 %	0,45 %
Matusiewicz 2014 (58)	Deutsche GKV-Daten 2007	6,7 Mio., davon 1,2 Mio. ≤ 18 Jahre	0,44 %	0,35 %	0,40 %
Augustin 2010 (3)	Deutsche GKV-Daten 2005	1,3 Mio., davon 306.020 ≤ 18 Jahre	0,76 %	0,66 %	0,71 %
Prävalenz nach Altersgruppen					
Quelle	Daten	n	min	max	insgesamt
Augustin 2015 (57)	Deutsche GKV-Daten 2009	1,64 Mio., davon 293.181 < 18 Jahre	0-2 Jahre: 0,13 %	14-<18 Jahre: 0,67 %	0,45 %
Augustin 2010 (3)	Deutsche GKV-Daten 2005	1,3 Mio., davon 306.020 ≤ 18 Jahre	1 Jahr: 0,2 %	17 Jahre: 1,2 %	0,71 %

Im Kindes- und Jugendalter zeigt sich in der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren eine etwas höhere Prävalenz bei Mädchen im Vergleich zu Jungen (46, 56). Dieser Befund ist konsistent in allen identifizierten Untersuchungen zur Prävalenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland vorhanden, auch wenn die Gruppe der 18-jährigen Patienten in die Untersuchung eingeschlossen wurde (3, 58).

Hinsichtlich der Altersverteilung zeigt sich eine lineare Zunahme der Prävalenz mit 0,2 % betroffenen Kleinkindern im Alter von einem Jahr bis zu 1,2 % betroffenen 17-Jährigen (3). Auch eine spätere Analyse bestätigt diesen Anstieg: In der Gruppe der 14 bis < 18-Jährigen war die Prävalenz mit 0,67 % fünfmal so hoch wie in der Gruppe der 0–2-Jährigen (0,13 %) (57).

In einem systematischen Review publizierter internationaler Prävalenzzahlen findet sich ebenfalls ein häufigerer Krankheitsbeginn nach im Vergleich zu vor der Pubertät (0,6–1,3 % vs. 0,1–0,5 %) (61).

Angaben zur Inzidenz

Selektion der Population der GKV-Routinedatenanalyse

Versicherte wurden bei dieser Analyse eingeschlossen, wenn sie zwischen dem 01. Januar bzw. ab Geburt im jeweiligen Analysejahr (die einzelnen Jahre 2014-2017) bis 31. Dezember des

Folgejahres bzw. bis zum Tod innerhalb dieses Zweijahreszeitraums durchgehend versichert und damit durchgehend beobachtbar waren. Zusätzlich musste eine durchgehende Versicherung vom 01. Januar bis 31. Dezember bzw. ab Geburt im Jahr vor dem jeweiligen Analysejahr (Vorbeobachtungszeitraum) bestehen. Für die weitere Berechnung werden auch für die Inzidenz die Angaben aus dem aktuellsten Analysejahr herangezogen. Die Studienpopulation zur Bestimmung der Inzidenz umfasste im Jahr 2017 3.447.745 Patienten, davon waren 382.513 im Alter von 6 bis < 18 Jahren (54, 55).

Die Indikation Psoriasis wurde analog zur Bestimmung der Prävalenz mit dem folgenden ICD-10-Code aufgegriffen: L40.- Psoriasis.

Versicherte wurden als inzidente Psoriasis-Patienten im jeweiligen Jahr aufgegriffen, wenn mindestens eine stationäre Hauptdiagnose und/oder zwei gesicherte ambulante Diagnosen in verschiedenen Quartalen (innerhalb von vier Quartalen ab dem ersten Quartal mit Diagnose; stationäre Nebendiagnosen werden dabei wie eine gesicherte ambulante Diagnose gezählt) vorlagen sowie keine Psoriasis-Diagnose als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder als gesicherte ambulante Diagnose in den 4 Quartalen vor dem Quartal der ersten Psoriasis-Diagnose im jeweiligen Analysejahr bestand. Es wurden alle einzelnen Altersjahre von einschließlich 6 bis einschließlich 18 Jahren sowie die beiden Altersgruppen < 6 Jahre und > 18 Jahre berücksichtigt. Hierbei galt das Alter zum 01. Januar des jeweiligen Analysejahres.

Die Inzidenz wurde schließlich auf die deutsche Gesamtbevölkerung (auf Basis aktueller Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamts) sowie auf die Bevölkerung der GKV-Versicherten (auf Basis der Risikogruppeneinteilung des Bundesamts für Soziale Sicherung) hochgerechnet. Da die Risikogruppeneinteilung des Bundesamts für Soziale Sicherung auf Altersgruppen basiert, erfolgte die Hochrechnung für einzelne Altersjahre über die Gewichtung der entsprechenden Altersgruppe, sodass jedes Altersjahr einer Altersgruppe das gleiche Gewicht für die Hochrechnung erhält.

Ergebnisse zur Inzidenz aus der GKV-Routinedatenanalyse

Im Jahr 2017 wurden in der InGef-Datenbank 355 Patienten zwischen 6 und < 18 Jahren mit Psoriasis-Inzidenz aufgegriffen. Das entspricht einem Anteil von 0,093 % (n=355). Hochgerechnet für die GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung entspricht das 6.892 bzw. 8.100 inzidenten Psoriasis-Patienten.

Tabelle 3-9: Inzidenz der juvenilen Psoriasis im Jahr 2017 in Deutschland (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse)

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Inzidenz der juvenilen Psoriasis ^a in der InGef-Datenbank	2017	355 / 0,093 %
Inzidenz der juvenilen Psoriasis in der GKV	2017	6.892 / 0,094 %
Inzidenz der juvenilen Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	8.100 / 0,090 %
a: Definiert als Kinder und Jugendliche ab 6 bis <18 Jahren mit Psoriasis (L40.-) Quelle: (54, 55)		

Ergebnisse zur Inzidenz aus der Literatur

Zur Inzidenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland konnten keine Literaturstellen identifiziert werden.

Daten aus den USA berichten eine Inzidenz der Psoriasis im Kindes- und Jugendalter von 0,41 / 1.000, beobachtet über die Jahre 1970-1999 mit steigender Entwicklung über die Zeit (2).

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden der Inzidenz***Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse***

Der Anteil der Patienten in der InGef-Datenbank mit Psoriasis-Inzidenz im Jahr 2017 wurde in alters- und geschlechtsspezifischen Gruppen analysiert und ist in nachfolgender Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Inzidenz der juvenilen Psoriasis im Jahr 2017 in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen (Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse)

Altersgruppen	Weiblich	Männlich	Gesamt
Gesamt	0,096 %	0,083 %	0,090 %
6 Jahre	N/A ^a	N/A ^a	0,019 %
7 Jahre	0,045 %	0,037 %	0,041 %
8 Jahre	0,066 %	0,056 %	0,061 %
9 Jahre	0,037 %	0,042 %	0,040 %
10 Jahre	0,092 %	0,081 %	0,087 %
11 Jahre	0,096 %	0,106 %	0,101 %
12 Jahre	0,065 %	0,067 %	0,066 %
13 Jahre	0,091 %	0,082 %	0,086 %
14 Jahre	0,091 %	0,154 %	0,124 %
15 Jahre	0,156 %	0,118 %	0,136 %
16 Jahre	0,191 %	0,142 %	0,166 %
17 Jahre	0,196 %	0,094 %	0,143 %

a: Aufgrund der kleinen Fallzahlen der 6-Jährigen in der InGef-Datenbank ist die separate Angabe nach Geschlecht hier nicht möglich.
Quelle: (54, 55)

Wie in Tabelle 3-10 dargestellt, ist die Inzidenz der juvenilen Psoriasis bei Mädchen insgesamt etwas höher als bei Jungen. Bei Betrachtung der Altersgruppen wird deutlich, dass die Inzidenz bis auf wenige Ausnahmen mit dem Alter ansteigt.

Ergebnisse aus der Literatur

Zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden der Inzidenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland konnten ebenso wie zur Inzidenz allgemein keine Literaturstellen identifiziert werden.

Internationale Daten zeigen auch für die Inzidenz einen Anstieg mit dem Alter sowie höhere Werte bei Mädchen im Vergleich zu Jungen (2, 61, 67). Eine norwegische Zwillingsstudie berichtet Inzidenzraten von 0,5 (Mädchen) und 0,3 (Jungen) pro 1.000 für 0–3-Jährige und entsprechend 2,9 und 2,0 / 1.000 für 16–19-Jährige (68). Ähnlich verhält es sich bei den in den USA ermittelten Inzidenzraten: Das Verhältnis Mädchen vs. Jungen liegt bei 0,44 vs. 0,38 / 1.000; die Wahrscheinlichkeit für einen Krankheitsausbruch im Alter von 0–3 Jahren beträgt 0,14 vs. 0,53 / 1.000 im Alter von 14–17 Jahren (2). Zudem zeigen die US-Daten einen Anstieg der Inzidenz der Psoriasis im Kindes- und Jugendalter über die Jahre 1970–1999: Der

Anstieg beläuft sich auf 0,30 / 1.000 in den Jahren 1970–1974 bis 0,63 / 1.000 in den Jahren 1995–1999) (2).

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.

Um abzuschätzen, ob wesentliche Änderungen der Prävalenz und Inzidenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland zu erwarten sind, wurden die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse analog zum Jahr 2017 auch für die Jahre 2014–2016 erhoben.

Tabelle 3-11: Prävalenz und Inzidenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland in den Jahren 2014 bis 2017

Population	Anzahl Anteil			
	2014	2015	2016	2017
Prävalenz der juvenilen Psoriasis in der GKV	16.889 0,219 %	16.936 0,224 %	16.295 0,219 %	17.291 0,230 %
Prävalenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland	19.648 0,220 %	19.679 0,219 %	18.985 0,211 %	20.115 0,225 %
Inzidenz der juvenilen Psoriasis in der GKV	6.981 0,091 %	6.958 0,093 %	6.685 0,091 %	6.892 0,094 %
Inzidenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland	8.249 0,092 %	8.143 0,091 %	7.873 0,087 %	8.100 0,090 %
Alle Angaben beziehen sich auf Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahre Quelle: (54, 55)				

In Zusammenschau der GKV-Routinedaten über die Zeit und der Angaben zu Prävalenz und Inzidenz in der Literatur, zeigen sich für beide Werte Schwankungen ohne erkennbaren Trend einer langfristigen Zunahme oder Abnahme der Prävalenz und Inzidenz. Insgesamt sind demnach auch für die nächsten fünf Jahre keine wesentlichen Änderungen der Prävalenz und Inzidenz, die über natürliche Schwankungen hinausgehen, zu erwarten. Daher wurde für die Fünf-Jahres-Prognose der Prävalenz und Inzidenz der jeweilige Mittelwert (in %) von den Jahren 2014 bis 2017 gebildet und mit den vorausberechneten Bevölkerungszahlen aus den Jahren 2020 – 2025 multipliziert (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Fünf-Jahres-Prognose für die Prävalenz und Inzidenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland

Jahr	Bevölkerungszahl	Prävalenz	Inzidenz
2020	8.928.000	19.507 (0,219 %)	8.050 (0,090 %)
2021	8.984.000	19.629 (0,219 %)	8.101 (0,090 %)
2022	9.065.000	19.806 (0,219 %)	8.174 (0,090 %)
2023	9.152.000	19.996 (0,219 %)	8.252 (0,090 %)
2024	9.248.000	20.206 (0,219 %)	8.339 (0,090 %)
2025	9.327.000	20.379 (0,219 %)	8.410 (0,090 %)
Quelle: (54, 55, 69)			

Aktuelle Literaturstellen zur Veränderung der Prävalenz und Inzidenz der juvenilen Psoriasis in Deutschland bzw. Literaturstellen, die zur Berechnung einer Veränderung geeignet sind, konnten nicht identifiziert werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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)
Secukinumab	2.443 (457 – 6.002)	2.053 (381 – 5.043)
Die Hochrechnung auf die GKV-Bevölkerung erfolgte basierend auf der Risikogruppeneinteilung des Bundesamts für Soziale Sicherung, um die Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahre abbilden zu können (siehe detaillierte Ausführung im nachfolgenden Text).		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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.

Die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV wurde nicht basierend auf der vorgeschlagenen Quelle (www.bundesgesundheitsministerium.de) durchgeführt. Diese Abweichung war nötig, um die Zielpopulation, die aus Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren besteht, berechnen zu können. Die oben genannte Quelle liefert keine Zahlen pro Lebensjahr oder anderer Populationsgruppen, mit denen diese spezielle Patientenpopulation abzubilden wäre. Deswegen erfolgte die Hochrechnung der Patientenzahlen aus der InGef-Datenbank auf die Bevölkerung der GK-Versicherten auf Basis der Risikogruppeneinteilung des Bundesamts für Soziale Sicherung. Da die Risikogruppeneinteilung des Bundesamts für Soziale Sicherung auf Altersgruppen basiert, konnte die Hochrechnung für einzelne Altersjahre über die Gewichtung der entsprechenden Altersgruppe erfolgen, sodass jedes Altersjahr einer Altersgruppe das gleiche Gewicht für die Hochrechnung erhält.

Definition der Zielpopulation

Laut Fachinformation von Secukinumab stellen Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, die Zielpopulation dar (42). Im vorliegenden Dossier entspricht die Zielpopulation der Labelpopulation.

Ermittlung der Größe der Zielpopulation

Gegenüber der Prävalenz der Patienten mit juveniler Psoriasis (6 bis < 18 Jahre), die mit den Ergebnissen aus der GKV-Routinedatenanalyse und Literatur, wie in Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben wurde, bestimmt werden kann, sind also schrittweise folgende Einschränkungen vorzunehmen, um die Zielpopulation zu bestimmen:

- Anteil der Patienten mit juveniler **Plaque**-Psoriasis in der GKV
 - Anteil der Patienten mit **mittelschwerer bis schwerer** juveniler Plaque-Psoriasis in der GKV
 - Anteil der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer juveniler Plaque-Psoriasis, **die für eine systemische Therapie in Frage kommen**, in der GKV
 - Hochrechnung auf die GKV im Jahr 2020

Patienten mit juveniler Psoriasis in der GKV

Aus den GKV-Routinedaten ergab sich eine Prävalenz für die juvenile Psoriasis von 0,23 %. In der Literatur wurden Prävalenzraten von 0,12 % – 0,45 % identifiziert. Der Mittelwert aus der minimalen und maximalen Angabe beträgt 0,29 %. Somit ergeben sich für die Prävalenz der juvenilen Psoriasis folgende Werte für die GKV bzw. die deutsche Gesamtbevölkerung:

Tabelle 3-14: Prävalenz der juvenilen Psoriasis im Jahr 2017 in der GKV / in Deutschland

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der juvenilen Psoriasis ^a in der GKV	2017	21.452 (9.032 – 33.871) / 0,29 % (0,12 % – 0,45 %)
Prävalenz der juvenilen Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	25.534 (10.751 – 40.317) / 0,29 % (0,12 % – 0,45 %)
a: Definiert als Kinder und Jugendliche von 6 bis <18 Jahren mit Psoriasis (L40.-) Quelle: (54, 55)		

Patienten mit juveniler Plaque-Psoriasis in der GKV

Der Hauptteil der pädiatrischen Psoriasis-Patienten leidet unter Plaque-Psoriasis. Tollefson et al. (2) geben diesen Anteil mit 73,7 % an.

Die Prävalenz der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit Plaque-Psoriasis unter den GK-Versicherten beträgt unter Verwendung der Angaben in der InGef-Datenbank 0,17 % ($0,23 \% \times 0,737 = 0,17 \%$).

Wendet man auf die Prävalenzangaben der in der Literatur identifizierten Werte aus den Jahren 2017 und 2009 (siehe Tabelle 3-5) das 73,7 %-Kriterium nach Tollefson et al. (2) für die Ermittlung des Anteils der Plaque-Psoriasis an, ergeben sich Prävalenzraten zwischen 0,09 % und 0,33 % für die juvenile Plaque-Psoriasis ($0,12 \% \times 0,737 = 0,09 \%$ und $0,45 \% \times 0,737 = 0,33 \%$).

Der Mittelwert aus der minimalen und maximalen Angabe beträgt 0,21 %. Somit ergeben sich für die Prävalenz der juvenilen Plaque-Psoriasis folgende Werte für die GKV bzw. die deutsche Gesamtbevölkerung:

Tabelle 3-15: Prävalenz der juvenilen Plaque-Psoriasis im Jahr 2017 in der GKV / in Deutschland

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der juvenilen Plaque-Psoriasis in der GKV (nach Tollefson et al. (2))	2017	15.810 (6.657 – 24.963) / 0,21 % (0,09 % – 0,33 %)
Prävalenz der juvenilen Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung (nach Tollefson et al. (2))	2017	18.819 (7.924 – 29.713) / 0,21 % (0,09 % – 0,33 %)
Quelle: (54, 55)		

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer juveniler Plaque-Psoriasis in der GKV

Die Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis in der InGef-Datenbank wurden als die Patienten mit einer Verschreibung eines Wirkstoffs für mittelschwere bis schwere chronische Psoriasis im jeweiligen Analysejahr wie oben beschrieben identifiziert. In der InGef-Datenbank entspricht der Anteil der pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Verlaufsform an allen pädiatrischen Patienten in diesem Alter im Jahr 2017 5,71 % ($\frac{53}{929} \times 100 = 5,71 \%$).

Die in der Literatur identifizierten Werte für den Anteil der schweren Verlaufsform bzw. Anwendung von Systemtherapie bei Patienten mit juveniler Psoriasis liegen bei bis zu 20 % (4, 37).

Hieraus ergibt sich ein Mittelwert von 12,86 % mit einem Maximalwert von 20 % und einem Minimalwert von 5,71 %, die nun auf die im vorhergehenden Schritt berechneten Zahlen angewendet werden. Um die maximale Spanne dabei zu erfassen, wurde der Minimalwert aus dem aktuellen Rechenschritt auf den Minimalwert der zuvor berechneten Spanne bezogen ($0,09 \% \times 0,0571 = 0,005 \%$) und ebenso der Maximalwert des aktuellen Rechenschritts auf den Maximalwert der zuvor berechneten Spanne ($0,33 \% \times 0,20 = 0,066 \%$). Entsprechend wurde der neue Mittelwert mit den resultierenden 12,86 % berechnet ($0,21 \% \times 0,1286 = 0,027 \%$) (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Prävalenz der mittelschweren bis schweren juvenilen Plaque-Psoriasis im Jahr 2017 in der GKV / in Deutschland

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der mittelschweren bis schweren juvenilen Plaque-Psoriasis in der GKV	2017	2.032 (380 – 4.993) / 0,027 % (0,005 % - 0,066 %)
Prävalenz der mittelschweren bis schweren juvenilen Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung	2017	2.419 (452 – 5.943) / 0,027 % (0,005 % - 0,066 %)
Quelle: (54, 55)		

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer juveniler Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, in der GKV

Der Anteil der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer juveniler Plaque-Psoriasis wurde anhand der Anwendung einer systemischen Therapie, die für mittelschwere bis schwere Formen der Plaque-Psoriasis zugelassen ist, bestimmt. Daher kann die Schlussfolgerung getroffen werden, dass der resultierende Anteil an Patienten auch für eine Systemtherapie in Frage kommt und somit die in Tabelle 3-16 dargestellten Zahlen die Zielpopulation darstellt.

Hochrechnung auf die Versicherten in der GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020

Zwar wird davon ausgegangen, dass sich die Prävalenz und Inzidenz der mittelschweren bis schweren juvenilen Plaque-Psoriasis in den nächsten fünf Jahren nicht ändern, jedoch wächst die deutsche Gesamtbevölkerung und damit einhergehend die Anzahl der Versicherten in der GKV über die Jahre. Zwischen 2017 und 2020 ist von einem Zuwachs von 1 % auszugehen (55).

Die daraus resultierenden Zahlen für die Patienten in der Zielpopulation insgesamt sowie anteilig in der GKV sind in nachfolgender Tabelle 3-17 dargestellt.

Tabelle 3-17: Prävalenz der mittelschweren bis schweren juvenilen Plaque-Psoriasis im Jahr 2020 in der GKV / in Deutschland

Population	Zeitbezug	Anzahl / Anteil
Prävalenz der mittelschweren bis schweren juvenilen Plaque-Psoriasis in der GKV	2020	2.053 (381 – 5.043) / 0,027 % (0,005 % - 0,066 %)
Prävalenz der mittelschweren bis schweren juvenilen Plaque-Psoriasis in der deutschen Gesamtbevölkerung	2020	2.443 (457 – 6.002) / 0,027 % (0,005 % - 0,066 %)
Quelle: (54, 55)		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: 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
Secukinumab	Zielpopulation	beträchtlich	2.053 (381 – 5.043)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Größe der Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der ermittelten Patientenspanne für die Zielpopulation, für die ein beträchtlicher Zusatznutzen besteht (siehe Modul 4E). Die Herleitung der Patientenzahlen wurde bereits ausführlich in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben.

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 Beschreibung der Erkrankung wurden relevante Publikationen und Übersichtsarbeiten in der Datenbank Pubmed identifiziert. Außerdem wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet.

Die Information der Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 basierte vorwiegend auf einer GKV-Routinedatenanalyse. Diese wurde in Übereinstimmung mit der Leitlinie Gute Epidemiologische Praxis (GEP) und insbesondere der für Sekundärdatenanalyse zutreffenden Spezifizierung in der Leitlinie Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) sowie STROSA2 durchgeführt (70). Gemäß STROSA2 wurden die Ergebnisse der Sekundärdatenanalyse in den Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 systematisch berichtet und deren Limitation diskutiert. Des Weiteren wurden generelle Erwägungen zu Limitation, Repräsentativität und Generalisierbarkeit im Analyseplan dargelegt (53).

Zur Prüfung der externen Validität der Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse zu Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen Psoriasis in Deutschland wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Hierzu wurde in den Datenbanken Medline und Embase, sowie in internen Quellen nach Literatur gesucht. Die verwendeten Suchbegriffe waren: Psoriasis (im Titel) in Kombination mit child / infant/ paediatrics / pediatrics (inkl. Synonyme und verschiedene Schreibweisen im Freitext und als Schlagworte) und in Kombination mit Deutschland oder Europa (Freitext und als Schlagwort). Eingeschränkt wurde auf Veröffentlichungen ab dem Jahr 2009.

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. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. The Lancet. 2015;386(9997):983-94.

2. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):979-87.
3. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schafer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *The British journal of dermatology.* 2010;162(3):633-6.
4. Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL, Sugarman J, Hebert AA, Friedlander SF, et al. Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. *Pediatric Dermatology.* 2018;35(2):170-81.
5. Benoit S, Hamm H. [Psoriasis in childhood and adolescence: clinical features and therapy]. *Hautarzt.* 2009;60(2):100-8.
6. Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Paediatr Drugs.* 2015;17(5):373-84.
7. AWMF-S2k-Leitlinie (013-094). Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin; 2019. p. 70.
8. Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K. Childhood Psoriasis: A Clinical Review of 1262 Cases. *Pediatr Dermatol.* 2001;18(3):188-98.
9. Sticherling M. [Children and adolescents with psoriasis. What therapy is recommended?]. *Hautarzt.* 2012;63(3):192-201.
10. Mercy K, Kwasny M, Cordoro KM, Menter A, Tom WL, Korman N, et al. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(4):424-8.
11. LEO Pharma GmbH. Das Köbner-Phänomen bei Psoriasis 2019 [Zugriff am 07.07.2020]. Verfügbar unter: <http://www.psorinfo.de/Das-K%C3%B6bner-Ph%C3%A4nomen.aspx?ID=130>.
12. Pourchot D, Bodemer C, Phan A, Bursztejn AC, Hadj-Rabia S, Boralevi F, et al. Nail Psoriasis: A Systematic Evaluation in 313 Children with Psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(1):58-63.
13. Pinson R, Sotoodian B, Fiorillo L. Psoriasis in children. *Psoriasis (Auckl).* 2016;6:121-9.
14. de Jager ME, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Seyger MM. A cross-sectional study using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) in childhood psoriasis: negative effect on quality of life and moderate correlation of CDLQI with severity scores. *The British journal of dermatology.* 2010;163(5):1099-101.
15. Silverberg NB. Pediatric psoriasis: an update. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2009;5:849-56.

16. Sticherling M, Augustin M, Boehncke WH, Christophers E, Domm S, Gollnick H, et al. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence - a German expert consensus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(10):815-23.
17. Raychaudhuri SP, Gross J. A Comparative Study of Pediatric Onset Psoriasis with Adult Onset Psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(3):174-8.
18. Seyhan M, Coskun BK, Saglam H, Ozcan H, Karıncaoglu Y. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatr Int.* 2006;48(6):525-30.
19. Ozden MG, Tekin NS, Gurer MA, Akdemir D, Dogramaci C, Utas S, et al. Environmental risk factors in pediatric psoriasis: a multicenter case-control study. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(3):306-12.
20. Schakel K, Schon MP, Ghoreschi K. [Pathogenesis of psoriasis]. *Hautarzt.* 2016;67(6):422-31.
21. Rendon A, Schakel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).
22. Wang A, Bai Y. Dendritic cells: The driver of psoriasis. *J Dermatol.* 2020;47(2):104-13.
23. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii30-6.
24. Muhr P, Zeitvogel J, Werfel T, Wittmann M. Expression of IL-1 family members upon stimulation with IL-17 differs in keratinocytes derived from psoriasis patients and healthy donors. *Journal of Translational Medicine.* 2010;8(S1).
25. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris -Update 2017. AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin; 2017. p. 156.
26. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
27. Cordoro KM, Hitraya-Low M, Taravati K, Sandoval PM, Kim E, Sugarman J, et al. Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(3):417-24.
28. Zhang L, Li Y, Yang X, Wei J, Zhou S, Zhao Z, et al. Characterization of Th17 and FoxP3(+) Treg Cells in Paediatric Psoriasis Patients. *Scand J Immunol.* 2016;83(3):174-80.
29. Osier E, Wang AS, Tollefson MM, Cordoro KM, Daniels SR, Eichenfield A, et al. Pediatric Psoriasis Comorbidity Screening Guidelines. *JAMA Dermatol.* 2017;153(7):698-704.
30. Au SC, Goldminz AM, Loo DS, Dumont N, Levine D, Volf E, et al. Association between pediatric psoriasis and the metabolic syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(6):1012-3.

31. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *The Journal of dermatological treatment.* 2008;19(1):5-21.
32. Kimball AB, Wu EQ, Guerin A, Yu AP, Tsaneva M, Gupta SR, et al. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):651-7 e1-2.
33. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *The British journal of dermatology.* 1995;132:942-9.
34. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *The British journal of dermatology.* 2006;155(1):145-51.
35. Linder MD, Piaserico S, Augustin M, Fortina AB, Cohen AD, Gieler U, et al. Psoriasis - The Life Course Approach. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(217):102-8.
36. Oostveen AM, de Jager ME, van de Kerkhof PC, Donders AR, de Jong EM, Seyger MM. 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. *The British journal of dermatology.* 2012;167(1):145-9.
37. Bachmann F, Unterweger C, Stieler K, Minden K, Blume-Peytavi U, Philipp S. Characterization of a paediatric psoriasis population. *Journal of the German Society of Dermatology Conference: 12th Congress of European Society for Pediatric Dermatology.* 2014;12(SUPPL. 2):36-7.
38. Bronckers I, Paller AS, West DP, Lara-Corrales I, Tollefson MM, Tom WL, et al. A Comparison of Psoriasis Severity in Pediatric Patients Treated With Methotrexate vs Biologic Agents. *JAMA Dermatol.* 2020.
39. Schwartz G, Paller AS. Targeted therapies for pediatric psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37(3):167-72.
40. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02/2020). 2020.
41. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Taltz® 80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 06/2020). 2020.
42. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020). 2020.
43. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Idacio® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand: 12/2019). 2019.
44. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 10 mg (Stand: 11/2019). 2019.

45. Biermann MH, Melzer N. 149 Prevalence and biological treatment of psoriasis in children and adolescents in Germany. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019;139(9):S239.
46. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Kampfe S, Radtke MA, Gerdau-Heitmann C, et al. Drug supply for children with psoriasis in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(8):751-5.
47. World Health Organization. Global report on psoriasis. 2016.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) (Vorgangsnummer: 2017-03-01-D-276). 2017.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Vorgangsnummer: 2015-06-01-D-167). 2015.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) (Vorgangsnummer: 2017-03-01-D-276). 2017.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167). 2015.
52. Chiricozzi A, Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert opinion on investigational drugs*. 2013;22(8):993-1005.
53. WIG-2, InGef, Novartis Pharma GmbH. ANALYSEPROTOKOLL - Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen auf der Basis von GKV-Routinedaten. 2020.
54. WIG-2, InGef, Novartis Pharma GmbH. ERGEBNISSE - Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen auf der Basis von GKV-Routinedaten. 2020.
55. Novartis Pharma GmbH. Kalkulationen zur Ermittlung der Zielpopulation pädiatrische Psoriasis. 2020.
56. Jacobi A, Kis A, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Schaefer I, et al. Regionale Unterschiede in der Versorgung der juvenilen Psoriasis in Deutschland. *Aktuelle Dermatologie*. 2015;41(08/09):333-9.

57. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*. 2015;231(1):35-40.
58. Matusiewicz D, Koerber A, Schadendorf D, Wasem J, Neumann A. Childhood psoriasis--an analysis of German health insurance data. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):8-13.
59. Schafer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M. [Epidemiology of psoriasis in Germany--analysis of secondary health insurance data]. *Gesundheitswesen*. 2011;73(5):308-13.
60. Schmitt J, Apfelbacher CJ. Epidemiology of pediatric psoriasis: A representative German cross-sectional study (P316) - 37th Annual Meeting of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF). *Experimental Dermatology*. 2010;19:166-232.
61. Burden-Teh E, Thomas KS, Ratib S, Grindlay D, Adaji E, Murphy R. The epidemiology of childhood psoriasis: a scoping review. *The British journal of dermatology*. 2016;174(6):1242-57.
62. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM, on behalf of the on behalf of the Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377-85.
63. Megna M, Napolitano M, Balato A, Scalvenzi M, Cirillo T, Gallo L, et al. Psoriasis in Children: A Review. *Current Pediatric Reviews*. 2015;11:10-26.
64. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205-12.
65. Mahe E, Bursztejn AC, Phan A, Corgibet F, Beauchet A. Management of childhood psoriasis in France. A national survey among general practitioners, pediatricians, and dermatologists. *Dermatol Ther*. 2018;31(1).
66. Matusiewicz D, Korber A, Schadendorf D, Wasem J, Neumann A. [Psoriasis in children and adolescents. A nationwide physician survey on the healthcare situation in Germany]. *Hautarzt*. 2012;63(10):801-7.
67. Tangtatco JA, Lara-Corrales I. Update in the management of pediatric psoriasis. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):434-42.
68. Olsen AO, Grjibovski A, Magnus P, Tambs K, Harris JR. Psoriasis in Norway as observed in a population-based Norwegian twin panel. *The British journal of dermatology*. 2005;153(2):346-51.
69. Statistisches Bundesamt (Destatis). Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018). BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2) 2020 [Zuletzt aktualisiert am 20.08.2020; Zugriff am 20.08.2020]. Verfügbar unter: <https://www->

genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Ergebnis&levelid=1597914007306&acceptscookies=false#abreadcrumb.

70. WIG-2, InGef, Novartis Pharma GmbH. ABSCHLUSSBERICHT - Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen auf der Basis von GKV-Routinedaten. 2020.

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 3-27 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 Tabelle 3-19 bis Tabelle 3-27 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx [®])	Zielpopulation	Kontinuierlich: monatlich, s. c.; abhängig vom Körpergewicht: 75 mg bei < 25 kg und bei 25 bis < 50 kg oder 150 -300 mg bei ≥ 50 kg	12 ^c	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab (z. B. Amgevita [®] , Idacio [®] oder Hulio [®])	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle zwei Wochen, s. c.; abhängig vom Körpergewicht: 20 mg bei 15 kg bis < 30 kg oder 40 mg bei ≥ 30 kg	26,07 ^d	1
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation	Kontinuierlich: einmal wöchentlich, s. c. 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu max. 50 mg pro Dosis)	52,14 ^d	1
Ustekinumab (Stelara [®])	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle zwölf Wochen, s. c.; abhängig vom Körpergewicht: 0,75 mg/kg ^e bei < 60 kg oder 45 mg bei ≥ 60 kg bis ≤ 100 kg oder 90 mg bei > 100 kg	4,35 ^d	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p>a: Es werden nur die Behandlungsmodi während der Erhaltungstherapie dargestellt. Initialdosen, die einmalig bei einer Therapie mit Secukinumab, Adalimumab und Ustekinumab zu Therapiebeginn verabreicht werden, werden nicht dargestellt.</p> <p>b: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>c: Bei einer monatlichen Gabe ergeben sich für zwölf Monate im Jahr zwölf Behandlungen pro Jahr.</p> <p>d: Für ein Jahr mit 365 Tagen ergeben sich 52,14 Wochen pro Jahr (365 Tage / 7 Tage = 52,14 Wochen).</p> <p>e: Um das Injektionsvolumen (ml) für Patienten < 60 kg zu berechnen, soll folgende Formel angewandt werden: Körpergewicht (kg) × 0,0083 (ml/kg) oder siehe Tabelle 2 der Fachinformation von Stelara®. Das errechnete Volumen sollte auf 0,01 ml aufgerundet und mittels einer skalierten 1-ml-Spritze verabreicht werden (1).</p> <p>Quelle: (1-8)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 beschriebene Zielpopulation. Gemäß den G-BA Beschlüssen und Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Secukinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen (Vorgangsnummern 2015-06-01-D-167 und 2017-03-01-D-276) werden initiale Induktionsschemata bei der Kostendarstellung nicht berücksichtigt, wenn es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration oder Dosisanpassung erforderlich ist (9-12). Da es sich bei der Plaque-Psoriasis auch schon im Kindesalter um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt, werden in Abschnitt 3.3 nur anfallende Kosten der Erhaltungstherapie dargestellt und die Kosten der Induktionstherapien nicht berücksichtigt. Das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nicht zeitlich begrenzt, sodass jeweils keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird.

Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Die exakten Berechnungen können in der Exceltabelle zur Kostenberechnung von Plaque-Psoriasis bei Kindern nachvollzogen werden (8).

Secukinumab (Cosentyx®)

Cosentyx® ist angezeigt zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (2, 3).

Gemäß der Fachinformation von Cosentyx® kann während der Erhaltungstherapie eine gewichtsspezifische Dosis verabreicht werden. Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg erhalten monatlich 75 mg subkutan, Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 25 kg und weniger als 50 kg erhalten ebenfalls monatlich 75 mg subkutan. Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg erhalten monatlich 150 mg subkutan mit einer möglichen Steigerung auf 300 mg subkutan monatlich. In der Erhaltungstherapie wird daher jeweils von zwölf Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen.

Adalimumab (z. B. Amgevita®, Idacio® oder Hulio®)

Amgevita® bzw. Idacio® oder Hulio® sind 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 (4-6).

Gemäß der Fachinformation von Amgevita® bzw. Idacio® oder Hulio® wird die empfohlene Dosis für Patienten mit Plaque-Psoriasis im Alter von 4 bis 17 Jahren während der Erhaltungstherapie anhand des Körpergewichtes bestimmt. Dabei erhalten Patienten bei einem Körpergewicht von 15 kg bis weniger als 30 kg 20 mg subkutan jede zweite Woche und Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg erhalten 40 mg subkutan jede zweite Woche. Unter der Annahme von 365 Tagen pro Jahr und sieben Tagen pro Woche wird während der Erhaltungstherapie daher von $365 \text{ Tage} / 14 \text{ Tage} = 26,07$ Behandlungen mit 20 mg bzw. 40 mg pro Patient und Jahr ausgegangen.

Etanercept (z. B. Enbrel®)

Enbrel® ist indiziert 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 (7).

Gemäß der Fachinformation von Enbrel® beträgt die empfohlene Dosis einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht subkutan (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) für bis zu 24 Wochen. Falls eine erneute Behandlung mit Enbrel® indiziert ist, sollte die oben beschriebene Anleitung zur Behandlungsdauer befolgt werden. Die Dosis sollte einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht subkutan (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) betragen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist auch bei einer Therapie mit Etanercept im Kindesalter von einem kontinuierlichen Behandlungsbedarf ohne zeitliche Begrenzung auszugehen. Unter der Annahme von 365 Tagen pro Jahr und sieben Tagen pro Woche wird während der Erhaltungstherapie daher von $365 \text{ Tage} / 7 \text{ Tage} = 52,14$ Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen.

Ustekinumab (Stelara®)

Stelara® 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 (1).

Gemäß der Fachinformation von Stelara® basieren die empfohlenen Dosierungen während der Erhaltungstherapie auf dem Körpergewicht. Dabei erhalten Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg eine Dosis von 0,75 mg/kg subkutan alle zwölf Wochen. Um das Injektionsvolumen (ml) für Patienten < 60 kg zu berechnen, soll folgende Formel angewandt werden: Körpergewicht (kg) × 0,0083 (ml/kg) oder siehe Tabelle 2 der Fachinformation von Stelara®. Das errechnete Volumen sollte auf 0,01 ml aufgerundet und mittels einer skalierten 1-ml-Spritze verabreicht werden (1).

Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 60 kg und weniger als 100 kg erhalten während der Erhaltungsdosis 45 mg subkutan alle zwölf Wochen und für Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg wird eine Dosis von 90 mg subkutan alle zwölf Wochen empfohlen. Unter der Annahme von 365 Tagen pro Jahr und sieben Tagen pro Woche wird daher während der Erhaltungstherapie von 365 Tage / 84 Tage = 4,35 Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-19). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: 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 ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab (Cosentyx®)	Zielpopulation	Kontinuierlich: monatlich, s. c.; abhängig vom Körpergewicht: 75 mg bei < 25 kg oder 25 bis < 50 kg oder 150 -300 mg bei ≥ 50 kg	12 ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab (z. B. Amgevita®, Idacio® oder Hulio®)	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle zwei Wochen, s. c.; abhängig vom Körper- gewicht: 20 mg bei 15 kg bis < 30 kg oder 40 mg bei ≥ 30 kg	26,07 ^d

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation	Kontinuierlich: einmal wöchentlich, s. c. 0,8 mg/kg Körper- gewicht (bis zu max. 50 mg pro Dosis)	52,14 ^d
Ustekinumab (Stelara [®])	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle zwölf Wochen, s. c.; abhängig vom Körpergewicht: 0,75 mg/kg ^e bei < 60 kg oder 45 mg bei ≥ 60 kg bis ≤ 100 kg oder 90 mg bei > 100 kg	4,35 ^d
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
<p>a: Es werden nur die Behandlungsmodi während der Erhaltungstherapie dargestellt. Initialdosen, die einmalig bei einer Therapie mit Secukinumab, Adalimumab und Ustekinumab zu Therapiebeginn verabreicht werden, werden nicht dargestellt.</p> <p>b: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>c: Bei einer monatlichen Gabe ergeben sich für zwölf Monate im Jahr zwölf Behandlungen pro Jahr.</p> <p>d: Für ein Jahr mit 365 Tagen ergeben sich 52,14 Wochen pro Jahr (365 Tage / 7 Tage = 52,14 Wochen).</p> <p>e: Um das Injektionsvolumen (ml) für Patienten < 60 kg zu berechnen, soll folgende Formel angewandt werden: Körpergewicht (kg) × 0,0083 (ml/kg) oder siehe Tabelle 2 der Fachinformation von Stelara[®]. Das errechnete Volumen sollte auf 0,01 ml aufgerundet und mittels einer skalierten 1-ml-Spritze verabreicht werden (1).</p> <p>Quelle: (1-8)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: 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) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx [®])	Zielpopulation	12	abhängig vom Körpergewicht ^b : 75 mg oder 150 mg oder 300 mg	900 mg ^b oder 1.800 mg oder 3.600 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab (z. B. Amgevita [®] , Idacio [®] oder Hulio [®])	Zielpopulation	26,07	abhängig vom Körpergewicht ^c : 20 mg oder 40 mg	521,43 mg oder 1.042,86 mg
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation	52,14	0,8 mg/kg bis maximal 50 mg	1.303,57 mg ^d bis maximal 2.607,14 mg
Ustekinumab (Stelara [®])	Zielpopulation	4,35	0,75 mg/kg bis maximal 90 mg	195,54 mg ^e bis maximal 391,07 mg

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) ^a
<p>a: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>b: Secukinumab wird gewichtsspezifisch verabreicht (siehe Abschnitt 3.3.1). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird im Folgenden eine Spanne von 75 mg bis 300 mg gewählt. Als untere Spanne wird eine Dosis von 75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg gewählt. Da für die Dosis von 75 mg Secukinumab zum Zeitpunkt der Zulassung von Cosentyx[®] für Plaque-Psoriasis bei Kindern keine Darreichungsform zur Verfügung stand, wird vorübergehend auf Cosentyx[®] Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung à 150 mg mit der nächsthöheren Dosis von 150 mg zurückgegriffen und mit einem entsprechenden Verwurf von 75 mg gerechnet. Diese Darreichungsform wird den Patienten voraussichtlich ab dem 01.09.2020 zur Verfügung stehen. Daher entsteht für die untere Spanne zeitweise insgesamt ein Jahresverbrauch von 1.800 mg Secukinumab. Ein Cosentyx[®]-Präparat mit einer Dosis von 75 mg ist in Entwicklung und wird den Patienten schnellstmöglich zur Verfügung gestellt, sodass bei dem Jahresverbrauch nur kurzfristig mit einem Verwurf zu rechnen ist und dieser langfristig bei 900 mg Secukinumab liegen wird. Als obere Spanne wird eine Dosis von 300 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg gewählt.</p> <p>c: Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg - < 30 kg erhalten 20 mg Adalimumab und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg erhalten 40 mg Adalimumab.</p> <p>d: Etanercept ist ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen. Ein 6-jähriger Patient wiegt gemäß Mikrozensus im Durchschnitt 23,60 kg (13). Bei einem Durchschnittsgewicht von 23,60 kg wird eine Mindestmenge von 18,88 mg Etanercept zur Herstellung einer Lösung benötigt (0,8 mg/kg x 23,60 kg). Da der Rest einer angefangenen Injektionslösung laut Fachinformation innerhalb von sechs Stunden verwendet werden muss und die verbleibenden 6,12 mg im weiteren Therapieverlauf nicht weiterverwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden (7). Daher ist eine Packung mit 25 mg zu wählen. Für die untere Spanne wird demzufolge ein Verbrauch basierend auf der Verwendung einer 25 mg Packung berechnet.</p> <p>e: Ustekinumab ist ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen. Ein 6-jähriger Patient wiegt gemäß Mikrozensus im Durchschnitt 23,60 kg (13). Bei einem Durchschnittsgewicht von 23,60 kg wird eine Mindestmenge von 20,00 mg Ustekinumab zur Herstellung einer Lösung benötigt (siehe Tabelle 2 der Fachinformation von Stelara[®] (1) oder 0,0083 ml/kg x 36,60 kg = 0,1958 ml, gerundet 20 ml). Da der Rest einer angefangenen Injektionslösung laut Fachinformation nicht weiterverwendet werden darf und die verbleibenden 25,00 mg im weiteren Therapieverlauf nicht weiterverwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden (1). Daher ist eine Packung mit 45 mg zu wählen. Für die untere Spanne wird demzufolge ein Verbrauch basierend auf der Verwendung einer 45 mg Packung berechnet.</p> <p>Quelle: (1-8).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der in Tabelle 3-21 genannten Arzneimittel wurde mittels der Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels ermittelt (1-7). Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr (Jahresverbrauch) wurde für alle Wirkstoffe die Anzahl an Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge multipliziert. Dabei wurden die jeweiligen Angaben der unteren und oberen Spannen berücksichtigt. Die exakten Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (8).

Für Secukinumab wird im Folgenden eine Spanne von 75 mg bis 300 mg gewählt. Als untere Spanne wird eine Dosis von 75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg gewählt. Da für die Dosis von 75 mg Secukinumab zum Zeitpunkt der Zulassung von Cosentyx® für Plaque-Psoriasis bei Kindern keine Darreichungsform zur Verfügung stand, wird vorübergehend auf Cosentyx® Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung à 150 mg mit der nächsthöheren Dosis von 150 mg zurückgegriffen und mit einem entsprechenden Verwurf von 75 mg gerechnet. Diese Darreichungsform wird den Patienten voraussichtlich ab dem 01.09.2020 zur Verfügung stehen. Daher entsteht für die untere Spanne zeitweise insgesamt ein Jahresverbrauch von 1.800 mg Secukinumab. Ein Cosentyx®-Präparat mit einer Dosis von 75 mg ist in Entwicklung und wird den Patienten schnellstmöglich zur Verfügung gestellt, sodass bei dem Jahresverbrauch nur kurzfristig mit einem Verwurf zu rechnen ist und dieser langfristig bei 900 mg Secukinumab liegen wird. Als obere Spanne wird eine Dosis von 300 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg gewählt.

Etanercept und Ustekinumab sind ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen. Da die Dosierung von Etanercept und Ustekinumab gewichtsspezifisch pro kg Körpergewicht verabreicht wird, wurde zur Ermittlung der unteren Spanne jeweils mit einem Durchschnittsgewicht gerechnet. Zur Ermittlung des Durchschnittsgewichts von 6-jährigen Kindern wurden die demographischen Angaben des Mikrozensus herangezogen. Ein 6-jähriger Patient wiegt gemäß Mikrozensus im Durchschnitt 23,60 kg (13).

Bei einem Durchschnittsgewicht von 23,60 kg wird eine Mindestmenge von 18,88 mg Etanercept zur Herstellung einer Lösung benötigt ($0,8 \text{ mg/kg} \times 23,60 \text{ kg}$). Da der Rest einer angefangenen Injektionslösung laut Fachinformation innerhalb von sechs Stunden verwendet werden muss und die verbleibenden 6,12 mg im weiteren Therapieverlauf nicht weiterverwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden (7). Daher ist eine Packung mit 25 mg zu wählen. Für die untere Spanne wird demzufolge ein Verbrauch basierend auf der Verwendung einer 25 mg Packung berechnet.

Bei einem Durchschnittsgewicht von 23,60 kg wird eine Mindestmenge von 20,00 mg Ustekinumab zur Herstellung einer Lösung benötigt (siehe Tabelle 2 der Fachinformation von Stelara® (1) oder $0,0083 \text{ ml/kg} \times 36,60 \text{ kg} = 0,1958 \text{ ml}$, gerundet 20 ml). Da der Rest einer angefangenen Injektionslösung laut Fachinformation nicht weiterverwendet werden darf und die verbleibenden 25,00 mg im weiteren Therapieverlauf nicht weiterverwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden (1). Daher ist eine Packung mit 45 mg zu wählen. Für die untere Spanne wird demzufolge ein Verbrauch basierend auf der Verwendung einer 45 mg Packung berechnet.

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: 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		
Secukinumab^a		
Cosentyx [®] 3 x 2 Fertigspritzen oder -pens mit Injektions- lösung à 150 mg	5.043,07	5.041,30 [1,77 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Adalimumab		
Amgevita [®] 1 Fertigspritze mit Injektionslösung à 20 mg/0,4 ml	249,49	234,16 [1,77 ^b ; 13,56 ^c]
Idacio [®] oder Hulio [®] 6 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung à 40 mg/0,8 ml	2.733,97	2.575,30 [1,77 ^b ; 156,90 ^c]

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
Etanercept^d		
Enbrel [®] 24 Pulver und Lösungs- mittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 25 mg	4.182,28 ^e	4.180,51 [1,77 ^b]
z. B. Enbrel [®] 12 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung à 50 mg	4.124,74 ^e	4.122,97 [1,77 ^b]
Ustekinumab		
Stelara [®] 1 Fertigspritze oder Durchstechflasche mit Injektionslösung à 45 mg	5.125,85	4.827,05 [1,77 ^b ; 297,03 ^c]
Stelara [®] 1 Fertigspritze mit Injektionslösung à 90 mg	5.125,85	4.827,05 [1,77 ^b ; 297,03 ^c]
<p>a: Ab dem 01.09.2020 kann eine Packung „Cosentyx[®] 1 x 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung“ verwendet werden, um vorübergehend eine gewichtsabhängige Dosierung für Kinder mit einem Körpergewicht unter 50 kg gewährleisten zu können (Apothekenabgabepreis: 868,13 € Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte: 868,13 €- 1,77 €Apothekenrabatt = 866,36 €). Um langfristig einen Verwurf zu vermeiden, wird den Patienten schnellstmöglich ein Cosentyx[®]-Präparat mit einer Dosis von 75 mg zur Verfügung gestellt („Cosentyx[®] 1 x 75 mg Injektionslösung i.e. Fertigpen“; voraussichtlicher Apothekenabgabepreis: 450,83 € Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte: 450,83 €-1,77 € Apothekenrabatt = 449,06 €). Somit werden sich auch die Kosten bei einer Therapie mit 75 mg Secukinumab entsprechend der dann gültigen Preise durch den Wegfall des Verwurfs reduzieren.</p> <p>b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €pro Packung)</p> <p>c: Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs 1 SGB V</p> <p>d: Etanercept wird bis zu einem Körpergewicht von 62,5 kg gewichtsspezifisch verabreicht. Die gewichtsspezifische Dosis kann nicht mittels Fertigspritze oder -pen verabreicht werden, sodass für diese Dosis nur die Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ verwendet werden kann. Hierzu steht nur die gelistete Enbrel[®]-Packung zur Verfügung. Für 50 mg Etanercept wird beispielhaft ein Produkt angegeben. Da für diese Therapie die Festbeträge angegeben sind, besteht kein Unterschied zu anderen Produkten.</p> <p>e: Festbetrag</p> <p>Quelle: (14)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe online (Stand: 01.07.2020) entnommen (14).

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung sowie den Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerabschlag für patentgeschützte Arzneimittel) (14).

Für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (generische Festbetragsarzneimittel) fällt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V ein Herstellerabschlag in Höhe von 10 % an. Entsprechend der aktuellen Marktsituation wird dieser Rabatt jedoch nur abgezogen, wenn sie im ABDA-Artikelstamm der Lauer-Taxe aufgeführt werden (14).

In Tabelle 3-22 wird jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien dargestellt. Eine Auflistung aller in Deutschland verfügbaren Packungen und Berechnungen zur Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße befinden sich in der Exceltabelle zur Kostenberechnung (8).

Ab dem 01.09.2020 kann eine Packung „Cosentyx® 1 x 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung“ verwendet werden, um vorübergehend eine gewichtsabhängige Dosierung für Kinder mit einem Körpergewicht unter 50 kg gewährleisten zu können (Apothekenabgabepreis: 868,13 € Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte: 868,13 € - 1,77 € Apothekenrabatt = 866,36 €). Um langfristig einen Verwurf zu vermeiden, wird den Patienten schnellstmöglich ein Cosentyx®-Präparat mit einer Dosis von 75 mg zur Verfügung gestellt („Cosentyx® 1 x 75 mg Injektionslösung i.e. Fertigpen“; voraussichtlicher Apothekenabgabepreis: 450,83 € Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte: 450,83 € - 1,77 € Apothekenrabatt = 449,06 €). Somit werden sich auch die Kosten bei einer Therapie mit 75 mg Secukinumab entsprechend der dann gültigen Preise durch den Wegfall des Verwurfs reduzieren. Die Kosten für eine Therapie mit 150 mg oder 300 mg Secukinumab werden basierend auf der Packung „Cosentyx® 3 x 2 Fertigspritzen mit Injektionslösung à 150 mg“ berechnet.

Die Dosierung von Etanercept basiert auf dem Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen. Bei Patienten mit einem Gewicht unter 62,50 kg sollte unter Verwendung der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ oder der Darreichungsform „Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung“ die genaue Dosis auf mg/kg-Basis (0,8 mg/kg Körpergewicht) festgelegt und gemäß Fachinformation einmal wöchentlich verabreicht werden. Die Darreichung mittels Fertigspritze oder -pen ist für Kinder und Jugendliche daher nicht indiziert. Patienten, die 62,50 kg oder mehr wiegen, können die Dosis mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis erhalten (7). Da die Behandlung jedoch einmal wöchentlich erfolgen soll, stehen für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 62,50 kg nur die Fertigspritzen oder -pens mit einer feststehenden Dosis von 50 mg zur Verfügung.

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 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der 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 3-23: 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 ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab ^b (Cosentyx [®])	Nicht zutreffend. Bei einer Behandlung mit Secukinumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an.			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab (z. B. Amgevita [®] , Idacio [®] oder Huloio [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	monatlich	12
	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1 x pro Jahr	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen	1 x pro Quartal	4
	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1 x pro Jahr	1
Ustekinumab (Stelara [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Tuberkulose	vor jeder Behandlung	4,35
	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1 x pro Jahr	1

a: Behandlungen vor Therapiebeginn oder die einmalig während der Induktionstherapie anfallen, werden nicht berücksichtigt, da es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt. Das Gleiche gilt für Untersuchungen, die nach Therapieende anfallen, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann.

Quelle: (1-7)

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen (1-7). Behandlungen vor Therapiebeginn oder die einmalig während der Induktionstherapie anfallen, werden nicht berücksichtigt, da es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt. Das Gleiche gilt für Untersuchungen, die nach Therapieende anfallen, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann. Da die einzelnen Fachinformationen teilweise Unterschiede in den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zeigen, wurde eine detaillierte Auflistung der unterschiedlichen Leistungen erstellt.

Secukinumab (Cosentyx[®])

Für Secukinumab fallen während der Erhaltungstherapie keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen an (2, 3).

Adalimumab (z. B. Amgevita[®], Idacio[®] oder Hulio[®])

Gemäß der Fachinformation von Amgevita[®] bzw. Idacio[®] oder Hulio[®] müssen Patienten während einer Behandlung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, engmaschig überwacht werden. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Monat ausgegangen, sodass zwölf Untersuchungen pro Patient und Jahr anfallen.

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Psoriasis-Patienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, sollten während der Behandlung auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Patient und Jahr ausgegangen (4-6).

Etanercept (z. B. Enbrel®)

Gemäß der Fachinformation von Enbrel® sollten Patienten während einer Behandlung auf Infektionen hin untersucht werden. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Quartal ausgegangen, sodass vier Untersuchungen pro Patient und Jahr anfallen.

Für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, werden zudem regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Patient und Jahr ausgegangen (7).

Ustekinumab (Stelara®)

Gemäß der Fachinformation von Stelara® müssen Patienten während der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung vor jeder Behandlung ausgegangen, sodass rechnerisch 4,35-mal pro Patient und Jahr auf Tuberkulose untersucht wird.

Zudem sollten alle Patienten, besonders diejenigen über 60 Jahre sowie Patienten mit einer längeren immunsuppressiven Therapie oder PUVA-Behandlung in der Anamnese, hinsichtlich des Auftretens von nicht-melanozytärem Hautkrebs überwacht werden. Während der Erhaltungstherapie wird von einer Untersuchung pro Patient und Jahr ausgegangen (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Untersuchung auf Infektionen: Differenzialblutbild (EBM-GOP: 32051) GOT (EBM-GOP: 32069) GPT (EBM-GOP: 32070) Gamma-GT (EBM-GOP: 32071)	0,40 0,25 0,25 0,25 Summe: 1,15
Einschließlich Tuberkulosestest: Tuberkulintestung (EBM-GOP: 02200) ^a	0,99 Summe: 2,14
Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen: Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM-GOP: 01745)	27,80
a: Bei Adalimumab (Amgevita [®] , Idacio [®] oder Hulio [®]) soll laut Fachinformation zusätzlich auf Tuberkulose getestet werden (4-6). Quelle: (1-7, 15).	

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen (1-7). Die Angaben zu den Kosten der jeweiligen GKV-Leistung stammen aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit einem Orientierungspunktwert in Höhe von 10,99 Cent je Punkt für das Jahr 2020 (15).

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-24 (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 3-25: 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 ^a	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab ^b (Cosentyx [®])	Nicht zutreffend. Bei einer Behandlung mit Secukinumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab (z. B. Amgevita [®] , Idacio [®] oder Hulio [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	25,68 (2,14 €x 12 Behandlungen)
	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsunter- suchungen	27,80 (27,80 €x 1 Behandlung)
Summe Adalimumab (Amgevita[®], Idacio[®] oder Hulio[®]):			53,48
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen	4,60 (1,15 €x 4 Behandlungen)
	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsunter- suchungen	27,80 (27,80 €x 1 Behandlung)
Summe Etanercept (z. B. Enbrel[®]):			32,40
Ustekinumab (Stelara [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Tuberkulose	4,30 (0,99 €x 4,35 Behandlungen)
	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsunter- suchungen	27,80 (27,80 €x 1 Behandlung)
Summe Ustekinumab (Stelara[®]):			32,10
<p>a: Behandlungen vor Therapiebeginn oder die einmalig während der Induktionstherapie anfallen, werden nicht berücksichtigt, da es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt. Das Gleiche gilt für Untersuchungen, die nach Therapieende anfallen, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann.</p> <p>b: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>Quelle: (8)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Berechnungen der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr

In der folgenden Tabelle 3-26 werden zunächst die Berechnungen der Arzneimittelkosten dargestellt. Zunächst wurde aus dem jeweiligen Jahresverbrauch an Wirkstoff der Jahresverbrauch an Packungen pro Patient und Jahr ermittelt. Dazu wurde der Jahresverbrauch an Wirkstoff durch die Gesamtwirkstoffmenge der jeweils wirtschaftlichsten Packung dividiert. Der Jahresverbrauch an Packungen wurde anschließend mit den Kosten der wirtschaftlichsten Packung (nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert (Für Angaben zur wirtschaftlichsten Packung siehe auch Abschnitt 3.3.3).

Tabelle 3-26: Arzneimittelkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien (pro Patient und Jahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahres- verbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in €
Zu bewertendes Arzneimittel^b			
Secukinumab 150 mg (Cosentyx [®])	1.800 mg	2 [1.800 mg / (3 x 2 à 150 mg)]	10.082,60 [2 x 5.041,30]
Secukinumab 300 mg (Cosentyx [®])	3.600 mg	4 [3.600 mg / (3 x 2 à 150 mg)]	20.165,20 [4 x 5.041,30]
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Adalimumab 20 mg (Amgevita [®])	521,43 mg	26,07 [521,43 mg / (1 à 20 mg)]	6.104,89 [26,07 x 234,16]
Adalimumab 40 mg (Idacio [®] oder Hulio [®])	1.042,86 mg	4,35 [1.042,86 mg / (6 à 40 mg)]	11.190,29 [4,35 x 2.575,30]
Etanercept 0,8 mg/kg (z.B. Enbrel [®])	1.303,57 mg ^c	2,17 [1.303,57 mg / (24 à 25 mg)]	9.082,66 [2,17 x 4.180,51]
Etanercept 50 mg (2 x 25 mg) (z.B. Enbrel [®])	2.607,14 mg	4,35 [2.607,14 mg / (24 à 25 mg)]	18.165,31 [4,35 x 4.180,51]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahres- verbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in €
Ustekinumab 0,75 mg/kg (Stelara [®])	195,54 mg ^d	4,35 [195,54 mg / (1 à 45 mg)]	20.974,68 [4,35 x 4.827,05]
Ustekinumab 90 mg (Stelara [®])	391,07 mg	4,35 [391,07 mg / (1 à 90 mg)]	20.974,68 [4,35 x 4.827,05]

a: a: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

b: Da für die Dosis von 75 mg Secukinumab zum Zeitpunkt der Zulassung von Cosentyx[®] für Plaque-Psoriasis bei Kindern keine Darreichungsform zur Verfügung stand, wird ab dem 01.09.2020 vorübergehend auf „Cosentyx[®] 1 x150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung“ mit der nächst-höheren Dosis von 150 mg zurückgegriffen und mit einem entsprechenden Verwurf von 75 mg gerechnet. Daher entsteht für die untere Spanne zeitweise insgesamt ein Jahresverbrauch von 1.800 mg Secukinumab und Arzneimittelkosten von 10.396,32 € (= 12 Packungen x 866,36 € pro Packung). Ein Cosentyx[®]-Präparat mit einer Dosis von 75 mg ist in Entwicklung und wird den Patienten schnellstmöglich zur Verfügung gestellt, sodass bei dem Jahresverbrauch nur kurzfristig mit einem Verwurf zu rechnen ist und dieser langfristig bei 900 mg Secukinumab liegen wird. Die Arzneimittelkosten werden dann voraussichtlich bei 5.388,72 € liegen (= 12 Packungen x 449,06 € pro Packung). Somit werden sich auch die Kosten bei einer Therapie mit 75 mg Secukinumab entsprechend der dann gültigen Preise durch den Wegfall des Verwurfs reduzieren.

c: Bei einem Durchschnittsgewicht von 23,60 kg wird eine Mindestmenge von 18,88 mg Etanercept zur Herstellung eine Lösung benötigt (0,8 mg/kg x 23,60 kg). Da der Rest einer angefangenen Injektionslösung laut Fachinformation innerhalb von sechs Stunden verwendet werden muss und die verbleibenden 6,12 mg im weiteren Therapieverlauf nicht weiterverwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden (7). Demzufolge ist die nächstgrößere Packung mit 25 mg zu wählen.

d: Bei einem Durchschnittsgewicht von 23,60 kg wird eine Mindestmenge von 20,00 mg Ustekinumab zur Herstellung eine Lösung benötigt (siehe Tabelle 2 der Fachinformation von Stelara[®] (1) oder $0,0083 \text{ ml/kg} \times 36,60 \text{ kg} = 0,1958 \text{ ml}$, gerundet 20 ml). Da der Rest einer angefangenen Injektionslösung laut Fachinformation nicht weiterverwendet werden darf und die verbleibenden 25,00 mg im weiteren Therapieverlauf nicht weiterverwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden (1). Demzufolge ist die nächstgrößere Packung mit 45 mg zu wählen.

Quelle: (8)

Da für die Dosis von 75 mg Secukinumab zum Zeitpunkt der Zulassung von Cosentyx® für Plaque-Psoriasis bei Kindern keine Darreichungsform zur Verfügung stand, wird ab dem 01.09.2020 vorübergehend auf „Cosentyx® 1 x150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung“ mit der nächst-höheren Dosis von 150 mg zurückgegriffen und mit einem entsprechenden Verwurf von 75 mg gerechnet. Daher entsteht für die untere Spanne zeitweise insgesamt ein Jahresverbrauch von 1.800 mg Secukinumab und Jahrestherapiekosten von 10.396,32 € (= 12 Packungen x 866,36 € pro Packung). Ein Cosentyx®-Präparat mit einer Dosis von 75 mg ist in Entwicklung und wird den Patienten schnellstmöglich zur Verfügung gestellt, sodass bei dem Jahresverbrauch nur kurzfristig mit einem Verwurf zu rechnen ist und dieser langfristig bei 900 mg Secukinumab liegen wird. Die Jahrestherapiekosten werden dann voraussichtlich bei 5.388,72 € liegen (= 12 Packungen x 449,06 € pro Packung). Somit werden sich auch die Kosten bei einer Therapie mit 75 mg Secukinumab entsprechend der dann gültigen Preise durch den Wegfall des Verwurfs reduzieren

Bei einer Therapie mit Etanercept benötigen Kinder und Jugendliche, deren Gewicht in der Spanne zwischen > 31,25 kg und < 62,50 kg liegt, gemäß Fachinformation eine wöchentliche Dosis zwischen 25,10 mg und 49,90 mg Etanercept (0,8 mg/kg Körpergewicht) (7). Um diese verabreichen zu können, muss die Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ oder die Darreichungsform „Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung“ verwendet werden. Hierzu steht nur die in Abschnitt 3.3.3 gelistete Enbrel®-Packung mit jeweils 25 mg Etanercept pro Einheit zur Verfügung, wovon 2 x 25 mg = 50 mg benötigt wird und entsprechend mit Verwurf gerechnet werden muss. Patienten, die 62,50 kg oder mehr wiegen, können die Dosis mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis (1 x 50 mg) erhalten.

Wie in Abschnitt 3.3.3, Tabelle 3-22 veranschaulicht, ist die wirtschaftlichste Packung für 24 x 25 mg Etanercept („24 Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 25 mg“) teurer als die wirtschaftlichste Packung für 12 x 50 mg Etanercept („12 Fertigspritzen oder -pens mit Injektionslösung à 50 mg“). Daher werden zur Kostenberechnung der oberen Spanne einer Etanercept-Therapie (wöchentlicher Verbrauch von 2 x25 mg) die Kosten der Packung „24 Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 25 mg“ zugrunde gelegt (siehe Tabelle 3-26).

Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr

In Tabelle 3-27 werden anschließend die gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr dargestellt, welche sich aus der Summe der Arzneimittelkosten, der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten sonstiger GKV-Leistungen zusammensetzen. Die exakten Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (8).

Tabelle 3-27: 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 € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel^b					
Secukinumab 150 mg (Cosentyx [®])	Zielpopulation	10.082,60	0	0	10.082,60
Secukinumab 300 mg (Cosentyx [®])	Zielpopulation	20.165,20	0	0	20.165,20
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Adalimumab 20 mg (Amgevita [®])	Zielpopulation	6.104,89	53,48	0	6.158,37
Adalimumab 40 mg (Idacio [®] oder Hulio [®])	Zielpopulation	11.190,29	53,48	0	11.243,77
Etanercept 0,8 mg/kg (z.B. Enbrel [®])	Zielpopulation	9.082,66	32,40	0	9.115,06
Etanercept 50 mg (2 x 25 mg) (z.B. Enbrel [®])	Zielpopulation	18.165,31	32,40	0	18.197,71
Ustekinumab 0,75 mg/kg (Stelara [®])	Zielpopulation	20.974,68	32,10	0	21.006,78
Ustekinumab 90 mg (Stelara [®])	Zielpopulation	20.974,68	32,10	0	21.006,78
<p>a: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.</p> <p>b: Da für die Dosis von 75 mg Secukinumab zum Zeitpunkt der Zulassung von Cosentyx[®] für Plaque-Psoriasis bei Kindern keine Darreichungsform zur Verfügung stand, wird ab dem 01.09.2020 vorübergehend auf „Cosentyx[®] 1 x 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung“ mit der nächst-höheren Dosis von 150 mg zurückgegriffen und mit einem entsprechenden Verwurf von 75 mg gerechnet. Daher entsteht für die untere Spanne zeitweise insgesamt ein Jahresverbrauch von 1.800 mg Secukinumab und Jahrestherapiekosten von 10.396,32 € (= 12 Packungen x 866,36 €/pro Packung). Ein Cosentyx[®]-Präparat mit einer Dosis von 75 mg ist in Entwicklung und wird den Patienten schnellstmöglich zur Verfügung gestellt, sodass bei dem Jahresverbrauch nur kurzfristig mit einem Verwurf zu rechnen ist und dieser langfristig bei 900 mg Secukinumab liegen wird. Die Jahrestherapiekosten werden dann voraussichtlich bei 5.388,72 € liegen (= 12 Packungen x 449,06 €/pro Packung). Somit werden sich auch die Kosten bei einer Therapie mit 75 mg Secukinumab entsprechend der dann gültigen Preise durch den Wegfall des Verwurfs reduzieren.</p> <p>Quelle: (8)</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen basieren auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Die ermittelte Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation beträgt insgesamt 2.053 (381 – 5.043).

In einer Novartis-internen Schätzung basierend auf dem Produktprofil im Vergleich zu anderen Biologika wurde die mittelfristige Erwartung an den Versorgungsanteil unter bestmöglicher Abschätzung zukünftiger Entwicklungen bis zum Jahr 2022 extrapoliert. Der zu erwartende Versorgungsanteil für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation wird dabei auf ca. 2.000 Patienten geschätzt, was sich weitgehend mit den oben berechneten Zahlen deckt.

Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass neben dem zu bewertenden Arzneimittel weitere Arzneimittel für die betrachtete Indikation zur Verfügung stehen. Mehrere Präparate sind bereits im Versorgungsalltag etabliert. Ärzten stehen seit mehreren Jahren direkte Konkurrenzprodukte zur Verfügung, darunter die Biologika Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab (1, 4, 7, 16). Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der in der Realität behandelten Patienten mit Secukinumab kleiner ist als die Zielpopulation.

Patientengruppen mit Kontraindikationen

Basierend auf der deutschen Fachinformation sind Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff Secukinumab oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie Patienten mit einer klinisch relevanten, aktiven Infektion (z. B. eine aktive Tuberkulose) kontraindiziert (2).

Es liegen jedoch keine Angaben über die Häufigkeit der erwähnten Kontraindikationen vor, sodass eine Verminderung der ermittelten Zielpopulation nicht vorgenommen werden kann.

Therapieabbrüche

In dieser Indikation liegen keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Secukinumab im Versorgungsalltag vor.

Patientenpräferenz

Die patientenrelevanten Therapieziele bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis bestehen in einer möglichst umfassenden Symptombefreiung und einer Verbesserung der Lebensqualität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Die Ergebnisse der Studie CAIN457A2310 zeigen, dass ca. 80 % der Patienten bei einer Therapie mit Secukinumab beider möglicher Dosierungen eine fast vollständige Symptombefreiung (PASI90 Response) erreichten, mehr als 50 % erzielten eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität (CDLQI Response). Dabei lag die Rate an unerwünschten Ereignissen mit Secukinumab unter der Vergleichstherapie (siehe Modul 4E). Es kann somit von einer Präferenz der Patienten für Secukinumab ausgegangen werden.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Eine Behandlung mit konventionell systemischen Therapien und Biologika erfolgt sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich. Angesichts der üblichen Symptomatik der Plaque-Psoriasis wird davon ausgegangen, dass die Behandlung überwiegend ambulant erfolgt.

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.

Da aufgrund der Verfügbarkeit weiterer etablierter Therapien, insbesondere der Biologika, davon auszugehen ist, dass nur ein Teil der Patienten in der Zielpopulation mit Secukinumab behandelt wird, ist in der Versorgungsrealität nicht davon auszugehen, dass die in Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten für die gesamte Zielpopulation anfallen 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.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der Arzneimittel in Abschnitt 3.3.1 und 3.3.2 basieren auf den jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien. Zur Ermittlung des Durchschnittsgewichts von 6-jährigen Kindern wurden die demographischen Angaben des Mikrozensus herangezogen.

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Abschnitt 3.3.3 sind die Angaben zu Preisen und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten in der Lauer-Taxe online (Abrufdatum: 01.07.2020).

Die Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 stammen aus den Gebührenordnungspositionen aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab der KBV (Fassung 3. Quartal 2020) mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 10,99 Cent je Punkt für das Jahr 2020.

Annahmen zur Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils für Secukinumab (Abschnitt 3.3.6) in der Zielindikation beruhen auf Novartis-internen Annahmen.

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. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02/2020). 2020.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020). 2020.
3. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 08/2020). 2020.
4. Amgen Europe B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels AMGEVITA® 20mg/40mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, AMGEVITA® 40mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 02/2020). 2020.
5. Fresenius Kabi Deutschland Gmb H. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Idacio® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand: 12/2019). 2019.
6. Mylan S.A.S. Fachinformation Hulio® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Hulio® 40 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 02/2020). 2020.
7. Pfizer Europe ME. Fachinformation Enbrel® 25 mg (Stand: 11/2019). 2019.
8. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Secukinumab und die zweckmäßigen Vergleichstherapien bei Kindern mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (Stand: 01.07.2020). 2020.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) (Vorgangsnummer: 2017-03-01-D-276). 2017.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) (Vorgangsnummer: 2017-03-01-D-276). 2017.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Vorgangsnummer: 2015-06-01-D-167). 2015.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167). 2015.

13. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund), Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht 2017 [Zugriff am 07.07.2020]. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=72447555&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=54429084.

14. Lauer Fischer GmbH. Lauer-Taxe® Online 4.0 (Stand: 01.07.2020) 2020 [Zugriff am 03.07.2020]. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

15. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 3. Quartal 2020). 2020.

16. AWMF-S2k-Leitlinie (013-094). Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. 2019.

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 Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation (Stand: 08/2020) von Cosentyx[®] entnommen (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fachinformation von Cosentyx[®] weist keine besonderen Anforderungen auf.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Cosentyx[®] ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen, für die Cosentyx zugelassen ist, erfahren ist. Besondere Anforderungen an die Qualifikation des weiteren medizinischen Personals bestehen nicht.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Cosentyx[®] ist im Kühlschrank zu lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritzen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 18 Monate. Falls nötig, kann Cosentyx ungekühlt für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Tagen bei Raumtemperatur nicht über 30 °C gelagert werden.

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

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung, für die Cosentyx[®] zugelassen ist, handelt es sich bei der Therapiedauer um eine Langzeittherapie.

Cosentyx[®] ist als subkutane Injektion anzuwenden. Eine Injektion in Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, sollte, wenn möglich, vermieden werden. Die Lösung/Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.

Cosentyx[®] wird in Deutschland als Fertigspritze oder Fertigpen geliefert und ist nur zur Einmalinjektion vorgesehen. Anweisungen zur korrekten Injektion sind in der Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt.

Die Patienten können sich Cosentyx[®] selbst injizieren oder von einer Betreuungsperson injiziert bekommen, sofern sie zuvor in der Technik der subkutanen Injektion ausreichend geschult wurden und der Arzt eine Selbstinjektion für angebracht hält. Der Arzt sollte jedoch eine angemessene Beobachtung der Patienten sicherstellen. Die Patienten oder Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, die gesamte Menge an Cosentyx[®] entsprechend den Hinweisen in der Packungsbeilage zu injizieren. Ausführliche Anwendungshinweise finden sich in der Packungsbeilage.

Bei Patienten, die nach 16 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen.

Gegenanzeigen

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

Klinisch relevante, aktive Infektion, z. B. Aktive Tuberkulose (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation).

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Rückverfolgbarkeit

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

Infektionen

Cosentyx[®] kann das Infektionsrisiko erhöhen. Es wurden nach Markteinführung schwere Infektionen bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx[®] beobachtet. Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte sollte Cosentyx[®] mit Vorsicht angewendet werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome einer möglichen Infektion auftreten. Sollte sich bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion entwickeln, ist der Patient engmaschig zu beobachten, und die Behandlung mit Cosentyx[®] sollte bis zum Abklingen der Infektion unterbrochen werden.

In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx[®] Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation). Dabei handelte es sich überwiegend um

leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege, z. B. Nasopharyngitis. Ein Absetzen der Behandlung war nicht erforderlich.

Bedingt durch den Wirkmechanismus von Cosentyx[®] wurden in den klinischen Psoriasis-Studien nicht-schwerwiegende mukokutane Candida-Infektionen unter Cosentyx[®] häufiger berichtet als unter Placebo (3,55 pro 100 Patientenjahre für 300 mg Cosentyx[®] verglichen mit 1,00 pro 100 Patientenjahre für Placebo) (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation).

In klinischen Studien wurde keine erhöhte Anfälligkeit für Tuberkulose festgestellt. Cosentyx[®] sollte bei Patienten mit aktiver Tuberkulose jedoch nicht angewendet werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist vor Beginn einer Behandlung mit Cosentyx[®] eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

Es wurden Fälle von Neuauftreten oder Exazerbationen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen berichtet. Secukinumab ist für Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Zeichen und Symptome einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung entwickelt oder eine Exazerbation einer bestehenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankung auftritt, sollte die Behandlung mit Secukinumab beendet und geeignete medizinische Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx[®] in seltenen Fällen anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Falls es zu anaphylaktischen oder sonstigen schwerwiegenden allergischen Reaktionen kommt, sollte die Behandlung mit Secukinumab sofort beendet und geeignete Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Weiterhin sind bei der Anwendung von Cosentyx[®] folgende Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten

Die abnehmbare Kappe des Cosentyx[®]-Fertigpens enthält ein Naturlatex-Derivat. In der abnehmbaren Kappe wurde bislang kein Naturlatex nachgewiesen. Die Anwendung von Cosentyx[®]-Fertigpens bei latexempfindlichen Personen wurde jedoch nicht untersucht und es besteht daher ein potenzielles Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen, die nicht vollständig ausgeschlossen werden können.

Cosentyx[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx[®] bei Kindern mit Plaque-Psoriasis im Alter von unter 6 Jahren ist nicht erwiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx[®] im Alter von unter 18 Jahren in anderen Indikationen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 Fachinformation).

Cosentyx[®] wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und für mindestens 20 Wochen nach der Behandlung mit Cosentyx[®] eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Zur Anwendung von Cosentyx[®] bei schwangeren Frauen liegen keine ausreichenden Daten vor. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cosentyx[®] in der Schwangerschaft vermieden werden.

Es ist nicht bekannt, ob Cosentyx[®] in die Muttermilch übergeht. Immunglobuline gehen in die Muttermilch über, und es ist nicht bekannt, ob Cosentyx[®] nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Aufgrund der Möglichkeit von unerwünschten Reaktionen bei gestillten Kindern, muss die Entscheidung, ob das Stillen während und bis zu 20 Wochen nach der Behandlung eingestellt wird oder die Cosentyx[®]-Therapie abgebrochen wird, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau getroffen werden.

Die Wirkung von Cosentyx[®] auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte nachteilige Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

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.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Secukinumab angewendet werden. Patienten unter Behandlung mit Secukinumab können gleichzeitig mit inaktivierten Impfstoffen oder Totimpfstoffen geimpft werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx[®] in Kombination mit Immunsuppressiva (einschließlich Biologika) oder einer Phototherapie wurden in Psoriasis-Studien nicht untersucht.

Cosentyx[®] wurde in Arthritis-Studien (einschließlich bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis) gleichzeitig mit Methotrexat (MTX), Sulfasalazin und/oder Kortikosteroiden verabreicht. Bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen Immunsuppressiva und Cosentyx[®] ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.5 Fachinformation).

Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet, wenn Cosentyx® gleichzeitig mit Methotrexat (MTX) und/oder Kortikosteroiden in Arthritis-Studien (einschließlich bei Patienten mit PsA und AS) angewendet wurde.

In einer Studie mit erwachsenen Plaque-Psoriasis-Patienten wurden keine Wechselwirkungen zwischen Cosentyx® und Midazolam (CYP3A4-Substrat) beobachtet.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Cosentyx® ist verschreibungspflichtig (2).

Cosentyx® ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der zugelassenen Indikationen erfahren ist (2).

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Anmerkung: Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die in der Formatvorlage oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR (3). Dort ist Folgendes aufgeführt:

Risk-Management-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderungen durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement 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).

Fallen die Vorlagen eines Periodic Safety Update Reports (PSUR) und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU Safety Risk-Management-Plan beschrieben (4).

Spezifische Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Cosentyx® in Bezug auf die im RMP genannten Sicherheitsaspekte sind in die Fachinformation aufzunehmen (Abschnitt 3.4.1). Die relevanten Abschnitte sind in Tabelle 3-28 aufgeführt.

Tabelle 3-28: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Wichtige identifizierte Risiken		
Infektionen und Infestationen	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose; siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung <u>Infektionen</u> Cosentyx® kann das Infektionsrisiko erhöhen. Es wurden nach Markteinführung schwere Infektionen bei Patienten unter Behandlung mit Secukinumab beobachtet. Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte sollte Secukinumab mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome einer möglichen Infektion auftreten. Sollte sich bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion entwickeln, ist der Patient engmaschig zu beobachten, und die Behandlung mit Secukinumab sollte bis zum Abklingen der Infektion unterbrochen werden. In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx® Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dabei handelte es sich überwiegend um leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege, z. B. Nasopharyngitis. Ein Absetzen der Behandlung war nicht erforderlich. Bedingt durch den Wirkmechanismus von Cosentyx® wurden in den klinischen Psoriasis-Studien nicht-schwerwiegende mukokutane Candida-Infektionen unter Secukinumab häufiger berichtet als unter Placebo (3,55 pro 100 Patientenjahre für 300 mg Secukinumab verglichen mit 1,00 pro 100 Patientenjahre für Placebo) (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurde keine erhöhte Anfälligkeit für Tuberkulose festgestellt. Secukinumab sollte bei Patienten mit aktiver Tuberkulose jedoch nicht angewendet werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist vor Beginn einer Behandlung mit Secukinumab eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen <u>Infektionen</u> In den placebokontrollierten Phasen der klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis (Behandlung von insgesamt 1.382 Patienten mit Secukinumab und 694 Patienten mit Placebo über bis zu 12 Wochen) wurde bei 28,7 % der Patienten unter Secukinumab gegenüber 18,9 % der</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>Patienten unter Placebo über Infektionen berichtet. Bei den meisten Infektionen handelte es sich um nicht-schwerwiegende und leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege wie Nasopharyngitis, die kein Absetzen der Behandlung erforderten. Es wurde eine Zunahme von mukosalen oder kutanen Candidosen verzeichnet, was in Einklang mit dem Wirkmechanismus steht, doch handelte es sich um leichte bis mittelschwere, nicht-schwerwiegende Fälle, die auf eine Standardbehandlung ansprachen und kein Absetzen der Behandlung erforderten. Schwerwiegende Infektionen traten bei 0,14 % der Patienten unter Secukinumab und bei 0,3 % der Patienten unter Placebo auf (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Über die gesamte Behandlungsphase hinweg (insgesamt 3.430 mit Secukinumab behandelte Patienten, die meisten von ihnen über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen) wurde bei 47,5 % der Patienten unter Secukinumab über Infektionen berichtet (0,9 pro Patientenbeobachtungsjahr). Schwerwiegende Infektionen traten bei 1,2 % der Patienten unter Secukinumab auf (0,015 pro Patientenbeobachtungsjahr).</p> <p>Die in klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis und axialen Spondylitis (ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis) beobachteten Infektionsraten waren vergleichbar mit denen, die in den Studien zur Psoriasis beobachtet wurden.</p>
Neutropenie	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Neutropenie</u></p> <p>Neutropenie wurde in klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis mit Secukinumab häufiger beobachtet als mit Placebo, aber die meisten Fälle waren mild, vorübergehend und reversibel. Eine Neutropenie $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE-Grad 3) wurde bei 18 von 3.430 (0,5 %) Patienten unter Secukinumab berichtet, in 15 von 18 Fällen ohne Dosis-Abhängigkeit und zeitlichen Zusammenhang zu Infektionen. Es gab keine Berichte von schwereren Neutropenie-Fällen. In den übrigen 3 Fällen wurden nicht schwerwiegende Infektionen berichtet, die erwartungsgemäß auf Standardversorgung ansprachen und kein Absetzen von Secukinumab erforderten.</p> <p>Die Häufigkeit des Auftretens von Neutropenie bei Psoriasis-Arthritis und axialer Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis) ist vergleichbar mit der bei Psoriasis.</p> <p>In seltenen Fällen wurde das Auftreten einer Neutropenie $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE-Grad 4) berichtet.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Überempfindlichkeit	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u> In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Secukinumab in seltenen Fällen anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Falls es zu anaphylaktischen oder sonstigen schwerwiegenden allergischen Reaktionen kommt, sollte die Behandlung mit Secukinumab sofort beendet und geeignete Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen <u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u> In klinischen Studien wurden Urtikaria sowie seltene Fälle von anaphylaktischen Reaktionen gegen Secukinumab beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.4).</p>
Wichtige potenzielle Risiken		
Maligne und unspezifizierte Tumoren	Für Patienten mit einer Secukinumab-Behandlung sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich. Standard of care Maßnahmen sind adäquat	keine Angaben
Major Adverse Cardiac Events	Für Patienten mit einer Secukinumab-Behandlung sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich. Standard of care Maßnahmen sind adäquat	keine Angaben
Entzündliche Darmerkrankung	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung <u>Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)</u>Es wurden Fälle von Neuauftreten oder Exazerbationen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Secukinumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation). Secukinumab ist für Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Zeichen und Symptome einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung entwickelt oder eine Exazerbation einer bestehenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankung</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		auftritt, sollte die Behandlung mit Secukinumab beendet und geeignete medizinische Therapie maßnahmen eingeleitet werden.
Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben
Suizidgedanken und Suizidverhalten	Für Patienten mit einer Secukinumab-Behandlung sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich. Standard of care Maßnahmen sind adäquat	Keine Angaben
Interaktionen mit Lebendimpfstoffen	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung</p> <p><u>Impfungen</u></p> <p>Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Secukinumab angewendet werden.</p> <p>Patienten unter Behandlung mit Secukinumab können gleichzeitig mit inaktivierten Impfstoffen oder Totimpfstoffen geimpft werden. In einer Studie war nach Meningokokken-Impfung und Impfung mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff ein ähnlicher Anteil von mit 150 mg Secukinumab bzw. mit Placebo behandelten gesunden Probanden in der Lage, eine angemessene Immunantwort in Form eines mindestens vierfachen Anstiegs der Antikörpertiter gegen die Meningokokken- und Influenza-Impfstoffe aufzubauen. Die Daten deuten darauf hin, dass Secukinumab die humorale Immunantwort auf die Meningokokken- bzw. Influenza-Impfstoffe nicht unterdrückt.</p> <p>Vor Beginn der Therapie mit Cosentyx wird empfohlen, dass pädiatrische Patienten alle altersgemäßen Impfungen gemäß der aktuellen Impfrichtlinien erhalten.</p> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p>Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Secukinumab angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).</p>
Wichtige fehlende Informationen		
Fetale Exposition in utero	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Secukinumab bei Schwangeren vor.</p> <p>Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cosentyx in der Schwangerschaft vermieden werden.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Langzeit-Sicherheitsdaten	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig. Routine-Risikominimierung (Standard of care für die Zielpopulation) ist ausreichend	keine Angaben
Langzeit-Wirksamkeitsdaten	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig. Routine-Risikominimierung (Standard of care für die Zielpopulation) ist ausreichend	keine Angaben
Patienten mit schwerer eingeschränkter Leberfunktion	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben
Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben
Patienten mit schweren Herzkrankheiten oder unkontrolliertem Bluthochdruck	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben

Die Informationsbereitstellung über Sicherheitsbedenken und die Maßnahmen zur Reduktion stellen für Ärzte und/oder Patienten ein wichtiges Instrument der Risikominimierung dar. Für Cosentyx® beinhaltet die Informationsbereitstellung Informationen, die in die Fachinformation aufgenommen wurden und in der Packungsbeilage enthalten sind (Routine-Risikominimierung).

Des Weiteren wird in der Fachinformation dargestellt, dass Cosentyx® der Verschreibungspflicht unterliegt, was auch als übergeordnete risikominimierende Maßnahme im RMP vermerkt ist.

Bei allen oben genannten Risiken werden Routinepharmakovigilanzaktivitäten durchgeführt. Diese Aktivitäten von Novartis beinhalten die regelmäßige Überprüfung von Spontanberichten und Fallberichten, regelmäßige Erstellung von Berichten für die Gesundheitsbehörden, regelmäßige automatisierte Suche nach bestimmten Ereignissen und Veränderungen hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad, formale Überprüfung des Sicherheitsprofils des

Medikaments, Auswertung relevanter Literatur und Information aus externen Quellen – auch externen Sicherheitsdatenbanken – zu Wettbewerberprodukten oder Klasseneffekten und Auswertung relevanter epidemiologischer Erkenntnisse.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen (1).

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuelle Fachinformation zu Cosentyx® (Stand: 08/2020) (1), der EPAR inklusive Annex I und IIb sowie IID (2, 3) und der EU-RMP (Stand: 05/2020) (4) verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020). 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Cosentyx. . 2020.
3. European Medicines Agency (EMA). Cosentyx: EPAR - Product Information. 2020.
4. Novartis. EU Safety Risk Management Plan (Secukinumab) Version 6.1. 2020.

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 3-29 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 3-29 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 3-29: 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	Engmaschige Beobachtung	Sollte sich bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion entwickeln, ist der Patient engmaschig zu beobachten.	ja
2	Anti-Tuberkulose-Therapie	Bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist vor Beginn einer Behandlung mit Secukinumab eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.	nein
3	Engmaschige Beobachtung	Die Verschreibung von Secukinumab bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sollte mit Vorsicht erfolgen. Diese Patienten sollten engmaschig beobachtet werden.	nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information der Fachinformation: 08/2020 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29, 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 3-29 bei.

Nicht zutreffend.

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

EBM Stand: 2. Quartal 2020

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. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020). 2020.