

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Deucravacitinib (Sotyktu®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 A

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

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

Stand: 13.04.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	80
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	84
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	85
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	87
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	87
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	95
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der Plaque-Psoriasis laut aktueller deutscher S3 Leitlinie	17
Tabelle 3-2: Übersicht der Therapieoptionen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in Deutschland	20
Tabelle 3-3: Prävalenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland 2020	32
Tabelle 3-4: Inzidenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland 2020	32
Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis in den Jahren 2015–2020	33
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-7: Populationsdefinition des Teilanwendungsgebietes A und B	36
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der Patient:innen der Teilanwendungsgebiete A und B – Schritt 1	39
Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patient:innen der Teilanwendungsgebiete A und B – Schritt 2	39
Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl der Patient:innen der Teilanwendungsgebiete A und B – Schritt 3	40
Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl der Patient:innen der Teilanwendungsgebiete A und B – Schritt 4	41
Tabelle 3-12: Herleitung der Anzahl der Patient:innen des Teilanwendungsgebietes A – Schritt 5a	42
Tabelle 3-13: Herleitung der Anzahl der Patient:innen des Teilanwendungsgebietes A – Schritt 6a	43
Tabelle 3-14: Herleitung der Anzahl der Patient:innen des Teilanwendungsgebietes B – Schritt 5b	44
Tabelle 3-15: Herleitung der Anzahl der Patient:innen des Teilanwendungsgebietes B – Schritt 6b	45
Tabelle 3-16: Anzahl der Patient:innen in Teilanwendungsgebiet A und B in der GKV unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (Clopper-Pearson-Intervall)	45
Tabelle 3-17: Anzahl der Patient:innen in Teilanwendungsgebiet A und B in der deutschen Gesamtbevölkerung unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (Clopper-Pearson-Intervall)	46
Tabelle 3-18: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	47
Tabelle 3-19: Orientierende Literaturrecherche in MEDLINE	48
Tabelle 3-20: Orientierende Literaturrecherche in EMBASE	49
Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60

Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-23: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
Tabelle 3-25: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)	77
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)	80
Tabelle 3-30: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR.....	93
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathogenese der Plaque-Psoriasis.....	15
Abbildung 3-2: Prävalenz der Plaque-Psoriasis in den Jahren 2015–2020.....	33
Abbildung 3-3: Inzidenz der Plaque-Psoriasis in den Jahren 2015–2020.....	34
Abbildung 3-4: Schritte zur Herleitung der Größe der Zielpopulation in der GKV von Deucravacitinib in den Teilanwendungsgebieten A und B.....	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BSA	Body Surface Area
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEP	Gute Epidemiologische Praxis
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPS	Gute Praxis Sekundärdatenanalyse
HRI	Health Risk Institute
IFN	Interferon
IL	Interleukin
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
JAK	Januskinase
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events (schwere kardiovaskuläre Ereignisse)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mNAPSI	Modified Nail Psoriasis Severity Index
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PDE4	Phosphodiesterase-4
PGA	Physician's Global Assessment
PUVA	Psoralen-UV-A-Therapie
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription

TB	Tuberkulose
T _H	T-Helfer
TK	Techniker Krankenkasse
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TYK	Tyrosinkinase
UVB	Ultraviolettes Licht B
VTE	Venous Thromboembolic Events (Venöse Thromboembolie)
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Deucravacitinib (Sotyktu[®]) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [1]. Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine

Aufteilung des Anwendungsgebiets vorgenommen und folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) bestimmt [2]:

1. Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Deucravacitinib:

- Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab

2. Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Deucravacitinib:

- Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Risankizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) sieht neben den vom G-BA festgelegten Wirkstoffen zusätzlich, wie in Abschnitt 3.1.2 ausgeführt, Apremilast als relevante zVT für beide Teilanwendungsgebiete.

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV fand am 8. September 2021 statt (Beratungsanforderung 2021-B-216). Dabei wurde die folgende zVT benannt [2]:

1. Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Deucravacitinib:

- Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab

2. Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Deucravacitinib:

- Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Risankizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

BMS hält an der im Beratungsantrag ausgeführten Position fest und betrachtet ergänzend Apremilast als zVT für beide Teilanwendungsgebiete.

Begründung für die Berücksichtigung von Apremilast

Laut Fachinformation ist Apremilast für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben [3]. Apremilast ist damit grundsätzlich in beiden für die Nutzenbewertung bestimmten Teilanwendungsgebieten indiziert.

Für seine Berücksichtigung als zVT spricht zudem die Therapie-Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie, die Apremilast als gleichrangig zu Wirkstoffen der vom G-BA definierten zVT ansieht. Die Therapie mit Apremilast wird hier insbesondere für Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine konventionelle Therapie keinen ausreichenden Therapieerfolg erbracht hat, unverträglich oder kontraindiziert ist und die eine orale Therapieoption wünschen empfohlen [4]. Dies entspricht auch der Einschätzung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), wie eingeholt durch den G-BA im Rahmen der Beteiligung wissenschaftlicher Fachgesellschaften im Beratungsgespräch für Deucravacitinib. Apremilast wird von der DDG in diesem Zusammenhang als ähnlich erfolgversprechend wie Ustekinumab, Infliximab oder Etanercept angesehen, bietet aber gegenüber diesen ein Alleinstellungsmerkmal durch die orale Formulierung.

Des Weiteren ist Apremilast eine bevorzugte Behandlungsalternative bei Patient:innen mit verschiedenen Komorbiditäten:

- Psoriasis-Arthritis – mit einer Prävalenz von 20 % eine der häufigsten Komorbiditäten der Plaque-Psoriasis [2]
- Infektionskrankheiten [5]
- Malignomen [5]
- Nagelbeteiligung [5]
- Kopfhautbeteiligung [5]
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen [4]
- Fortgeschrittene Herzinsuffizienz [4]
- Latente/behandelte Tuberkulose (TB) [4]

- Vorgegangene Krebserkrankung [4]
- Experimentelle Studien zeigen zudem potenziell vorteilhafte Wirkungen von Apremilast bei Patient:innen mit Atherosklerose sowie kein nephrotoxisches Potenzial [4]

Als derzeit neben Deucravacitinib einzige zugelassene, orale, nicht konventionelle, systemische Therapieoption nimmt Apremilast in der Versorgung von Plaque-Psoriasis-Patient:innen einen besonderen Stellenwert ein.

Dies zeigt sich auch im regelhaften Einsatz im Versorgungsalltag. Aktuelle Zahlen des PsoBest-Registers von Januar 2023 lassen eine Einschätzung des Versorgungsanteils zu: Demnach wird Apremilast ähnlich häufig wie die Biologika Ixekizumab, Risankizumab, Tildrakizumab und Ustekinumab eingesetzt. Der Versorgungsanteil der in das PsoBest-Register eingeschlossenen Patient:innen von Apremilast an allen zielgerichteten Therapien (s. Abschnitt 3.2.2) beläuft sich auf etwa 7 %. Nur Adalimumab, Guselkumab und Secukinumab weisen höhere Versorgungsanteile auf. Weitere Biologika wie Bimekizumab, Brodalumab, Certolizumab, Etanercept oder Infliximab weisen im Gegensatz zu Apremilast deutlich geringere Versorgungsanteile auf [6]. Das bestätigt sich auch in der Analyse der Techniker Krankenkasse (TK) zur Versorgung der Patient:innen mit Psoriasis [7]. Der Versorgungsanteil von Apremilast an allen zielgerichteten Therapien beläuft sich unter den im TK-Report eingeschlossenen Patient:innen auf etwa 8,6 %.¹

Aus diesen Gründen sieht BMS Apremilast als eine relevante Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapien für Deucravacitinib an.

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.

Als Quellen wurde die Niederschrift zum Beratungsgespräch [2], die Fachinformation von Deucravacitinib (Sotyktu[®]) [1] sowie Apremilast [3] und die deutsche S3-Leitlinie herangezogen [4]. Die Bedeutung von Apremilast im aktuellen Therapiealltag wurde über die Quellen [5-7] bestimmt.

¹ Im Einzelnen verteilen sich die Verordnungen der zielgerichteten Therapien unter den Psoriasis-Patient:innen der TK folgendermaßen (in Klammern jeweils der relative Anteil bezogen auf die Gesamtheit der zielgerichteten Therapien): Adalimumab: 21.490 Patient:innen (25,3 %), Apremilast: 7.322 Patient:innen (8,6 %), Brodalumab 1.812 Patient:innen (2,1 %), Certolizumab 3.552 Patient:innen (4,2 %), Etanercept 11.140 Patient:innen (13,1 %), Guselkumab 4.658 Patient:innen (5,5 %), Infliximab 1.441 Patient:innen (1,7 %), Ixekizumab 5.326 Patient:innen (6,3 %), Risankizumab 1.094 Patient:innen (1,3 %), Secukinumab 16.825 Patient:innen (19,8 %), Tildrakizumab 1.240 Patient:innen (1,5 %), Ustekinumab 9.038 Patient:innen (10,6 %).

Zu beachten ist hierbei, dass Deucravacitinib im Erkrankungsbild der Plaque-Psoriasis zugelassen ist, während sich die Analyse der TK auf das breitere Anwendungsgebiet der Psoriasis bezieht.

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. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2023): Sotyktu®; Fachinformation. Stand: März 2023 [Zugriff: 13.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-216 Deucravacitinib zur Behandlung der Plaque-Psoriasis.
3. Amgen Europe B. V (2015): Otezla® (Apremilast); Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke W, Härle P, Klaus J, et al. (2021): Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 1: Therapieempfehlungen und Monitoring. – Teil 2: Therapiemonitoring, besondere klinische Situationen und Vorliegen von Komorbidität. [Zugriff: 13.03.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0011_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2021-07-verlaengert.pdf.
5. von Kiedrowski R, Dirschka T, Kurzen H, Ostendorf R, Petering H, Reinhold H, et al. (2016): Praxisnaher Behandlungspfad Psoriasis vulgaris. Onkoderm eV;
6. Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVD) (2023): Aktuelle Anzahl der Medikamente bei Einschluss in das Patientenregister PsoBest. [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <https://www.psobest.de/einschlusszahlen/>.
7. Augustin M, Glaeske G, Hagenström K (2020): Psoriasisreport: Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2017–2019. [Zugriff: 13.03.2023]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2105142/fcbbc585441b5652a0e64d7daeea464b/hautreport-psoriasis-lang-data.pdf>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick über die Erkrankung

Die Psoriasis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die sich primär an der Haut manifestiert [1, 2].

Je nach klinischem Erscheinungsbild unterscheidet man zwischen verschiedenen Formen der Psoriasis. Die häufigste Form der Psoriasis ist die Plaque-Psoriasis (auch Psoriasis vulgaris genannt), an welcher 85–90 % der Patient:innen erkranken [3]. Weitere Formen sind die inverse Psoriasis, Psoriasis pustulosa, Psoriasis guttata, erythrodermische Psoriasis sowie Kopfhautpsoriasis und Nagelpsoriasis [1, 4]. Im Folgenden soll nur auf die Plaque-Psoriasis eingegangen werden, da diese als relevantes Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Inhalt dieses Dossiers ist.

Die Plaque-Psoriasis kann in jedem Alter auftreten [2]. Studien zeigen ein klares bimodales Altersmuster für die Inzidenzrate der Psoriasis [5, 6]. Der erste Höhepunkt des Auftretens der Psoriasis liegt im Alter von 30–39 Jahren und ein zweiter Höhepunkt folgt im Alter von 60–69 Jahren [5]. Die Plaque-Psoriasis betrifft Männer und Frauen in etwa gleichem Verhältnis, wobei einige Studien von einer leicht höheren Prävalenz bei Männern berichten [7-9].

Die Ätiologie der Plaque-Psoriasis ist noch nicht geklärt [9]. Sie wird als eine multifaktorielle Erkrankung angesehen, die durch die Wechselwirkung zwischen vererbten Anfälligkeitsallelen und Umweltfaktoren verursacht wird. Sowohl adaptive als auch angeborene Wege der Immunantwort sind an der Pathogenese der Psoriasis beteiligt. Bei Menschen, die genetisch anfällig sind, können sowohl innere als auch äußere Faktoren wie mildes mechanisches Trauma, Sonnenbrand, Streptokokken-Infektion der oberen Atemwege, die Einnahme von systemischen Medikamenten (z. B. β -Blocker, Lithium) oder psychische Belastungen und Stress Auslöser der Plaque-Psoriasis sein [9, 10].

Gekennzeichnet ist die Plaque-Psoriasis durch scharf begrenzte erythematöse und weiß oder silbern schuppige Hautläsionen, die zu Schmerzen, Juckreiz und Stechen führen [11]. Diese Plaques können die Kopfhaut, die Streckseiten der Unterarme und Unterschenkel sowie Rumpf, Genitalbereich, Gesicht, Handflächen, Sohlen und Nägel befallen [9]. Zu den körperlichen Belastungen kommen emotionale und soziale Beeinträchtigungen, die die Lebensqualität der

Patient:innen oft erheblich einschränken [9]. Darüber hinaus ist die Plaque-Psoriasis häufig mit einer Reihe von Komorbiditäten wie z. B. dem metabolischen Syndrom (Diabetes, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Adipositas), Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronischen Nierenerkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen sowie psychischen Leiden verbunden [9-11].

Die Plaque-Psoriasis gilt trotz vorhandener Therapieoptionen als nicht heilbar und beeinträchtigt die Lebensqualität der Patient:innen stark [12]. Zudem berichten Patient:innen oftmals von einer therapeutischen Unterversorgung [13, 14].

Pathogenese der Erkrankung

Die Plaque-Psoriasis ist eine Autoimmunerkrankung, deren Pathogenese einerseits auf einer fehlregulierten Immunantwort beruhen kann, in der aber andererseits auch Effekte, die durch T-Zellen und dendritische Zellen vermittelt werden, eine Rolle spielen können. In genetisch prädisponierten Menschen schütten inflammatorische dendritische Zellen proinflammatorische Zytokine (Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin (IL)-23, IL-12) als Reaktion auf einen Stimulus aus (z. B. Streptokokken-Infektion der oberen Atemwege, Stress, Sonnenbrand oder einige systemische Medikamente wie β -Blocker oder Lithium) [10]. Eine wichtige Rolle in diesem Prozess wird der Achse um die Signalstoffe IL-23 und IL-17 zugeschrieben.

IL-23 wird von aktivierten Makrophagen und dendritischen Zellen sekretiert und bindet an die extrazellulären Domänen des IL-23-Rezeptors auf der Oberfläche von T-Zellen [10, 15]. Durch die Bindung von IL-23 wird über die Signalkaskade aus Tyrosinkinase 2 (TYK2), Januskinase 2 (JAK2) und Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) die Differenzierung der T-Zellen zu T_H17 -Zellen induziert. Die reifen/pathogenen T_H17 -Zellen schütten ihrerseits weitere proinflammatorische Zytokine (z. B. IL-6, IL-1 β , IL-22, IL-26, IL-29, TNF- α) und insbesondere IL-17 aus, welches Teil der IL-23/ T_H17 -Signalachse und eines der wichtigsten Effektor-Zytokine der Psoriasis ist. Es wirkt allein oder synergistisch mit TNF- α und verstärkt die Expression sowie die Freisetzung vieler mit der Plaque-Psoriasis assoziierten proinflammatorischen Zytokine. Zudem fördert IL-17 die epidermale Hyperplasie, entweder direkt oder indirekt über sekundäre Mediatoren infolge von Proliferation und fehlerhafter Differenzierung der Keratinozyten [1, 10, 15, 16].

Durch IL-17-induzierte Sekretion von koloniestimulierenden Faktoren und Chemokinen wird zudem die Rekrutierung von Leukozyten in die Haut erhöht [11, 17, 18]. Dies verstärkt die Aktivierung der angeborenen Immunantwort und die Induktion der Transkription von proinflammatorischen Genen. All dies zusammengenommen resultiert letztlich in einer kreislaufartigen Aktivierung der psoriatischen Entzündung (Abbildung 3-1).

Pathogenese der Plaque-Psoriasis

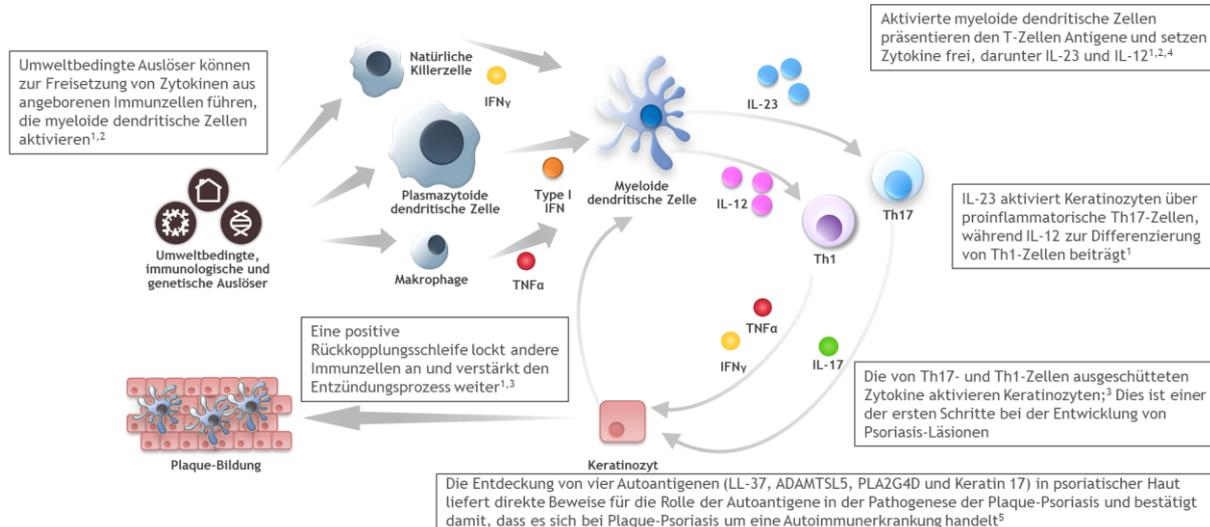


Abbildung 3-1: Pathogenese der Plaque-Psoriasis

Adaptiert von: Alwan W, Nestle FO, 2015[19]; Nestle FO, et al. 2009 [3]; Mahil et al. 2009 [20]; Di Cesare et al. 2009 [21]; ten Bergen et al. 2020 [22]; Abkürzungen: ADAMTSL5: A disintegrin and metalloprotease domain containing thrombospondin type 1 motif-like 5; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LL37: Cathelicidine; PLA2G4D: Phospholipase A2 group, IVD Th: T-Helfer; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor.

Symptomatik der Plaque-Psoriasis

Die psoriatische Entzündung äußert sich durch scharf begrenzte erythematöse und weiß oder silbern schuppige Hautläsionen (Plaques) auf der Kopfhaut, den Streckseiten der Unterarme und Unterschenkel sowie Rumpf, Genitalbereich, Gesicht, Handflächen und Fußsohlen. Die Plaques können einzelne Bereiche oder auch den ganzen Körper betreffen [9]. Für die Patient:innen sind die Plaques mit Schmerzen, Brennen und Juckreiz verbunden. Hinzu kommen Symptome wie Hautausschlag, Bluten, Gelenkschmerzen, Rissbildung der Haut, trockene Haut, Hautrötung, Ermüdung und Schwellungen.

Der Befall von verschiedenen sensitiven Arealen des Körpers schränkt die Lebensqualität der Patient:innen ganz besonders ein. Hierzu gehört insbesondere die Kopfhaut, die bei 80 % der Psoriasis-Patient:innen betroffen ist. Neben den körperlichen Symptomen wie Schmerzen und Juckreiz kann der Befall der Kopfhaut zu erheblichen psychosozialen Beeinträchtigungen führen [23]. Dadurch beeinträchtigt der Befall der Kopfhaut die Lebensqualität der Patient:innen unverhältnismäßig stark.

Zusätzlich zur Beteiligung der Haut oder auch alleinstehend kann ein akuter oder chronischer Befall der Nägel auftreten. Eine Nagelbeteiligung findet sich bei 80–90 % der Plaque-Psoriasis-Patient:innen [24]. Nagelpsoriasis führt neben ästhetischen Beeinträchtigungen zur Funktionseinschränkung der Hände und Füße und kann im Extremfall mit dem Verlust der Nägel einhergehen [9]. Patient:innen mit einer Nagelbeteiligung weisen im Vergleich zu Patient:innen ohne Nagelbeteiligung einen höheren Schweregrad der Erkrankung auf und berichten über eine geringere Lebensqualität [9].

Nicht zuletzt ist auch die Beteiligung palmoplantarer Areale bei Patient:innen mit Plaque-Psoriasis regelhaft zu beobachten. Entsprechend stärker in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt sind Plaque-Psoriasis Patient:innen, deren Handflächen und Fußsohlen, befallen sind. Zudem konnte bei Patient:innen eine größere Beeinträchtigung der Mobilität, der Selbstfürsorge und gewöhnlicher Aktivitäten beobachtet werden [25].

Komorbiditäten

Zahlreiche Studien berichten über das gleichzeitige Auftreten weiterer schwerer Erkrankungen, die mit der Plaque-Psoriasis durch gemeinsame inflammatorische Signalwege, zelluläre Mediatoren, genetische Anfälligkeit und gemeinsame Risikofaktoren verbunden sind [9, 26, 27]. Zu den häufig auftretenden Komorbiditäten zählen unter anderem Herz-Kreislauf-Erkrankungen, das metabolische Syndrom (Adipositas, Bluthochdruck, Dyslipidämie und Diabetes mellitus), psychische Störungen (Angstzustände/Depressionen), gastrointestinale Erkrankungen und Psoriasis-Arthritis [9, 26, 28]. Darüber hinaus wurden ebenfalls, jedoch seltener, Lebererkrankungen, Infektionen und chronische Nierenerkrankung als Komorbiditäten beobachtet.

Patient:innen mit Plaque-Psoriasis berichten auch über eine starke psychosoziale Belastung und über eine erhebliche Einschränkung ihrer körperlichen Aktivität und ihrer Lebensqualität [9, 26, 29]. Diese krankheitsbedingten Komorbiditäten sind zum Teil für die erhöhte Sterblichkeitsrate bei Patient:innen mit Psoriasis verantwortlich und haben großen Einfluss auf die Behandlung der Krankheit [29, 30].

Schweregrade

Grundsätzlich sind vier Instrumente zur Feststellung des Schweregrades etabliert, mithilfe derer die Plaque-Psoriasis in einer leichte und eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis unterteilt werden kann:

Der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) dient zur Erfassung der Schwere von Hautsymptomen bei Plaque-Psoriasis-Patient:innen [31, 32]. Der PASI misst die durchschnittliche Rötung, Dicke und Schuppung der psoriatischen Hautläsionen (jeweils auf einer Skala von 0–4) in dem betroffenen Gebiet (Kopf, Arme, Rumpf bis zur Leiste und Beine bis zum oberen Gesäß). Hieraus ergibt sich ein numerischer Wert, der von 0–72 reichen kann, wobei höhere PASI-Werte eine schwerere Krankheitsaktivität anzeigen. Ebenfalls kann der PASI dazu verwendet werden, um das Ansprechen auf die Behandlung zu beurteilen. Der PASI 50 / 75 / 90 / 100 entspricht dem Anteil der Patient:innen, bei denen sich der PASI-Wert im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 50 % / 75 % / 90 % / 100 % verbessert hat.

Der Physician's Global Assessment (PGA) spiegelt die standardisierte globale Einschätzung des Schweregrades der Plaque-Psoriasis des Arztes oder der Ärztin wider und stuft den Krankheitszustand der Patient:innen anhand der Symptome Erythem, Verhärtung und Schuppung am ganzen Körper auf einer fünfstufigen Skala ein (von 0=kein Symptom bis 4=schwer) [31, 33, 34]. Der PGA unterteilt sich in zwei Hauptformen: Eine statische Form, die den Eindruck des Arztes oder der Ärztin von der Krankheit zu einem einzigen Zeitpunkt misst,

und eine dynamische Form, bei der der Arzt oder die Ärztin die globale Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert bewerten.

Die Body Surface Area (BSA) ist eine Schätzung des Prozentsatzes der erkrankten Körperoberfläche. Die Messung der Psoriasis-BSA-Beteiligung wird mit der Handabdruckmethode geschätzt, wobei die Größe des Handabdrucks der Patient:innen (einschließlich Finger und Daumen) 1 % der betroffenen BSA darstellt [35, 36]. Die Gesamt-BSA (100 %) wird in die folgenden Körperregionen unterteilt: Kopf und Hals=10 %, obere Extremitäten=20 %, Rumpf einschließlich Achselhöhlen und Leiste=30 %, untere Extremitäten einschließlich Gesäß=40 %.

Um die Auswirkungen der Plaque-Psoriasis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen zu erfassen, wird der Dermatology Life Quality Index (DLQI) erhoben [31, 37]. Der DLQI setzt sich aus 10 Fragen zu Symptomen und Gefühlen, täglichen Aktivitäten, Freizeit, Arbeit, Schule, persönlichen Beziehungen und der Behandlung in der letzten Woche zusammen. Jede Frage wird auf einer Skala von 0–3 (0="überhaupt nicht", 1="ein wenig", 2="viel", oder 3="sehr viel") bewertet. Die Punktzahlen werden addiert und ergeben einen Bereich von 0 (keine Beeinträchtigung der Lebensqualität) bis 30 (maximale Beeinträchtigung der Lebensqualität).

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie werden die Schweregrade der Plaque-Psoriasis in die leichte Plaque-Psoriasis, die bei Vorliegen aller drei Kriterien $BSA \leq 10$, $PASI \leq 10$ und $DLQI \leq 10$ definiert ist, sowie in die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis unterteilt, die definiert ist, wenn entweder $BSA > 10$ und $DLQI > 10$ oder $PASI > 10$ und $DLQI > 10$ vorliegen.

Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der Plaque-Psoriasis laut aktueller deutscher S3 Leitlinie

Schwere der Erkrankung	PASI	BSA (%)	DLQI
Leichte Plaque-Psoriasis	≤ 10	≤ 10	≤ 10
Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis	> 10	> 10	> 10

BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index

Ebenfalls erfolgt laut der aktuellen deutschen S3-Leitlinie eine Zuordnung zur mittelschweren bis schweren Psoriasis beim Vorliegen der sog. „Upgrade-Kriterien“, die Folgendes umfassen [38]:

- Ausgeprägte Erkrankung der Kopfhaut
- Erkrankung des Genitalbereichs
- Erkrankung der Handflächen und Fußsohlen
- Onycholyse (Nagelablösung) oder Onychodystrophie (Störung des Wachstums der Nägel) von mindestens zwei Fingernägeln
- Jucken und damit einhergehendes Kratzen
- Vorliegen therapieresistenter Plaques.

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Psoriasis betrifft Menschen jeden Alters [9]. Studien zeigen ein bimodales Altersmuster für die Inzidenzrate der Psoriasis [5]. Der erste Höhepunkt des Auftretens der Psoriasis liegt im Alter von 30–39 Jahren und ein zweiter Höhepunkt folgt im Alter von 60–69 Jahren. Daten des Psoriasis-Registers PsoBest aus dem Jahr 2017 verdeutlichen, dass sich der Großteil der Patient:innen in Deutschland in der Altersgruppe von 35–64 Jahren befindet [6].

Die Prävalenz der Erkrankung steigt bis zu einem Alter von 80 Jahren kontinuierlich an, wobei sich die höchsten Raten in den Altersgruppen zwischen 50 und 79 Jahren (3,99 %–4,18 %) fanden [8, 39].

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass die Krankheit bei Frauen etwas früher auftritt. Ebenfalls gibt es Studien, die davon berichten, dass Männer häufiger von Psoriasis betroffen sind als Frauen. Zusammenfassend kann die Prävalenz der Psoriasis bei beiden Geschlechtern aber als ähnlich hoch gesehen werden [5, 9].

Genetische und umweltbedingte Faktoren wie Fettleibigkeit und das metabolische Syndrom gelten als Risikofaktoren für Männer und Frauen, sind jedoch nicht gleichermaßen relevant oder ausgeprägt [40, 41]. Insgesamt haben Frauen, gemessen anhand des PASI, eine geringere Krankheitsschwere als Männer. Die Erkrankung geht für Frauen gemessen anhand des DLQI jedoch mit einer höheren Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität einher. Darüber hinaus leiden Frauen mit Psoriasis häufiger an Depressionen als Männer [40].

Registerstudien bestätigen, dass Männer tendenziell eine schwerere Psoriasis haben und daher häufiger systemische Therapien erhalten. Frauen könnten nach den Erkenntnissen einzelner Untersuchungen besser auf die systemische Behandlung ansprechen, verzeichnen gleichzeitig aber auch mehr unerwünschte Ereignisse [40, 42, 43].

Charakterisierung der Zielpopulation

Deucravacitinib ist zugelassen für erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Der G-BA unterteilt dabei in die folgenden beiden Teilanwendungsgebiete:

Teilanwendungsgebiet A:

Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.

Teilanwendungsgebiet B:

Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

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.

Zentrale Therapieziele in der Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis

Die Psoriasis ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung [1, 2]. In unterschiedlichen Publikationen wird für die deutsche Gesamtbevölkerung eine Prävalenz von ca. 2–3 % beschrieben [7, 8, 28]. Trotz vieler Behandlungsmöglichkeiten und der Einführung neuer Medikamente gilt die Krankheit als nicht heilbar und kann die Lebensqualität der Patient:innen stark beeinträchtigen [12]. Die Mitgliedsstaaten der WHO sind daher aufgerufen, die Therapiesituation von Patient:innen mit Psoriasis zu verbessern und gegen die soziale Ausgrenzung der Patient:innen vorzugehen [9].

Als grundsätzliches Therapieziel formuliert die aktuelle deutsche S3-Leitlinie die schnelle, möglichst langanhaltende Erscheinungsfreiheit von kutanen Symptomen der Psoriasis, die Verminderung der durch die Psoriasis verursachten Morbidität und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dieses Ziel wird derzeit nicht bei allen Patient:innen erreicht [38].

Derzeit wird der Therapieerfolg der kutanen Symptome vorrangig über die prozentuale Reduktion des PASI bestimmt. Als minimales Therapieziel gilt PASI 75, d. h. die Verringerung des PASI um mindestens 75 % zum Ende der Induktionstherapie der Psoriasis. Bei Vorliegen einer ausgeprägten Erkrankung in spezifischen Körperregionen (Erkrankung der Kopfhaut, Erkrankung des Genitalbereichs, der Handflächen oder Fußsohlen, Onycholyse [Nagelablösung] oder Onychodystrophie [Störung des Wachstums der Nägel]) oder von therapieresistenten Plaques wird die Festlegung patientenindividueller Therapieziele empfohlen, für die lokalisationspezifische Scores wie z. B. der Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI), der Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI) oder der Palmoplantar Physician's Global Assessment (pp-PGA) mit einbezogen werden [38].

Mit der Reduktion der Symptomlast sollte auch eine relevante Verbesserung der Lebensqualität einhergehen, erfasst über den DLQI. Ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil und gute Verträglichkeit der Therapien ist darüber hinaus unerlässlich, da es andernfalls zu hohen Raten an Therapieabbrüchen und Therapieadhärenz-Problemen kommen kann.

Wie aus einer Patientenbefragung des deutschen PsoBest-Registers hervorgeht, sind für 90 % der Patient:innen mit Plaque-Psoriasis die Heilung und Verbesserung der Hautsymptomatik wichtige Therapieziele, da diese mit einer Verbesserung der patientenrelevanten Symptome Juckreiz, Brennen und Schmerzen einhergehen. Darüber hinaus legen die Patient:innen Wert darauf, dass sich ihre Lebensqualität durch eine geringere Abhängigkeit von Ärzten oder Ärztinnen, möglichst wenige Klinikaufenthalte sowie Vertrauen in die Therapie und Kontrolle der Erkrankung verbessert [44].

Derzeitige Therapiesituation der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie der DDG Phototherapie oder eine systemische Therapie [38].

Unter dem Begriff der systemischen Therapie werden in diesem Zusammenhang die Wirkstoffe aus den Gruppen der konventionellen systemischen Therapie, der Biologika und der Small Molecules verstanden (Tabelle 3-2). Im Gegensatz zu den konventionellen systemischen Therapien, liegt der Therapie mit Biologika und Small Molecules ein definiertes Wirkziel zugrunde, weshalb sie im vorliegenden Dossier zusätzlich unter dem Begriff der „zielgerichteten Therapien“ zusammengefasst werden.

Tabelle 3-2: Übersicht der Therapieoptionen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in Deutschland

Therapieoption	Wirkstoff/Wirkweise	Anwendungsgebiet in der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis
Phototherapie		
UV-Therapie / Photochemotherapie / Balneophototherapie	UVB-Phototherapie: <ul style="list-style-type: none"> • Breitband (280–320 nm) • Schmalband (311–313 nm) Psoralen plus UV-A (PUVA): <ul style="list-style-type: none"> • Psoralen appliziert per: <ul style="list-style-type: none"> - Creme/Badezusatz - Oral • Photosoletherapie <ul style="list-style-type: none"> - Sole-(Badesalz-)bad + UVB-Therapie 	Anwendung bei mittelschwerer und schwerer Plaque-Psoriasis [36, 38].
Konventionelle systemische Therapien		
Retinoide	Acitretin (Acicutan®)	Großflächige und schwere therapierefraktäre Formen der Psoriasis [45].
Calcineurin-Inhibitor	Ciclosporin (Immunosporin®)	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist [46].
Fumarsäureester / Dimethylfumarat	Fumarsäurealkylester (Fumaderm® initial/Fumaderm), Fumarsäuredimethylester (Skilarence®)	Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist [47] / Zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen [48].
Folsäure-Analogon	Methotrexat (MTX-ratiopharm®)	MTX-ratiopharm® ist angezeigt zur Behandlung von schwerer,

Therapieoption	Wirkstoff/Wirkweise	Anwendungsgebiet in der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis
		therapieresistenter beeinträchtigender Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere Therapieformen wie Phototherapie, PUVA oder Retinoide anspricht, sowie schwerer Psoriasis arthropathica bei erwachsenen Patient:innen [49].
Biologika		
TNF α -Inhibitor	Adalimumab (Humira [®] / Biosimilars)	Humira [®] wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind [50].
	Certolizumabpegol (Cimzia [®])	Cimzia [®] ist zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen indiziert, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind [51].
	Etanercept (Enbrel [®] / Biosimilars)	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt [52].
	Infliximab (Remicade [®] / Biosimilars)	Remicade [®] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird [53].
IL-12/23-Inhibitor	Ustekinumab (Stelara [®])	Stelara [®] ist für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich

Therapieoption	Wirkstoff/Wirkweise	Anwendungsgebiet in der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis
		Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden [54].
IL-17-Inhibitor	Brodalumab (Kyntheum®)	Kyntheum® ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt [55].
	Ixekizumab (Taltz®)	Taltz® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [56].
	Secukinumab (Cosentyx®)	Cosentyx® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [57].
	Bimekizumab (Bimzelx®)	Bimzelx® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [58].
IL-23-Inhibitor	Guselkumab (Tremfya®)	Tremfya® ist für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, die für eine systemische Therapie infrage kommen [59].
	Risankizumab (Skyrizi®)	Skyrizi® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [60].
	Tildrakizumab (Ilumetri)	Ilumetri ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für

Therapieoption	Wirkstoff/Wirkweise	Anwendungsgebiet in der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis
		eine systemische Therapie infrage kommen [61].
Small Molecules		
PDE-4-Inhibitor	Apremilast (Otezla®)	Otezla® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben [62].

Phototherapie

Innerhalb der Phototherapie unterscheidet man zwischen verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten, von denen der Therapie mit ultraviolettem Licht (UV) B und der Therapie mit UVA in Verbindung mit Psoralen besondere Bedeutung zukommt. Zudem steht den Patient:innen die Balneotherapie zur Verfügung.

Bei der UVB-Phototherapie wird die Haut in regelmäßigen Abständen für eine bestimmte Zeit einer künstlichen UVB-Lichtquelle (280–320 nm) ausgesetzt. Die UVB-Phototherapie wird weiter in breitbandige (280–320 nm) und schmalbandige (311–313 nm) UVB-Therapie unterteilt [63].

Eine weitere Therapieoption für Patient:innen, die auf die UVB-Photobehandlung nicht angesprochen haben, bildet die Psoralen-UVA-Therapie (PUVA) [38, 64, 65]. Diese kombiniert die UVA-Phototherapie mit der Gabe von Psoralen, einem Wirkstoff, der zur erhöhten Lichtempfindlichkeit der Haut führt. Sie wird auch als Photochemotherapie bezeichnet. Psoralen kann dabei entweder systemisch oder topisch angewendet werden.

Darüber hinaus listet die deutsche S3-Leitlinie als eine weitere Therapieoption für Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis die Balneophototherapie auf. Diese Therapieform besteht aus einem Bad in einer Psoralen- oder salzhaltigen Lösung und anschließender UV-Bestrahlung [38, 66].

Systemische Therapie

Konventionelle systemische Therapien

Zu den konventionellen systemischen Therapien zählen Acitretin, Ciclosporin, Fumarate und Methotrexat. Nach der deutschen S3-Leitlinie werden diese für die Erstlinientherapie der mittelschweren und schweren Psoriasis empfohlen [30]. Konventionelle Therapien sind bereits

seit längerem in der Therapie bewährt, wirken in der Regel aber unspezifisch und gehen daher mit geringerer Wirksamkeit als zielgerichtete systemische Therapien einher. Die Behandlung kann aufgrund der immunsuppressiven und teilweise zytostatischen Wirkung mit erheblichen Nebenwirkungen und Langzeittoxizität einhergehen (vgl. Limitationen der systemischen Therapien).

Systemische Therapie mit Biologika

Biologika setzen spezifisch an der Pathologie der Psoriasis an. Durch ihr definiertes Wirkziel sind sie allgemein wirksamer als konventionelle systemische Therapien, sind aber andererseits mit spezifischen Sicherheitsbedenken verbunden [54, 57, 67, 68]. Zu den Biologika gehören TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept und Infliximab), IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab) sowie neuere Wirkstoffe, die den IL-17- (Brodalumab, Bimekizumab, Ixekizumab, Secukinumab) oder den IL-23-Signalweg (Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab) inhibieren.

Gemäß S3-Leitlinie ist eine Erstlinientherapie mit den genannten Wirkstoffen indiziert, wenn konventionelle systemische Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, z. B. bei Patient:innen mit einer hohen Krankheitslast. Eine hohe Krankheitslast kann durch einzelne schwerwiegende Faktoren oder durch die Kombination unterschiedlicher Faktoren bedingt sein und ist individuell verschieden. Gemäß S3-Leitlinie gehören zu diesen Faktoren z. B. ein großer Anteil an betroffener Körperoberfläche (PASI ≥ 20), eine schwere Beteiligung der Nägel, des Genitalbereichs oder der Kopfhaut oder eine besonders hohe Beeinträchtigung der Lebensqualität (DLQI ≥ 15).

Daneben kommen Biologika auch dann zum Einsatz, wenn kein ausreichender Therapieerfolg mit der Erstlinientherapie erzielt werden konnte oder Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber der konventionellen Therapie bestehen [38].

Systemische Therapie mit Small Molecules

Als Small Molecule und einzige orale Therapieoption nimmt der Phosphodiesterase-4-Inhibitor (PDE4-Inhibitor) Apremilast eine Sonderstellung innerhalb der zielgerichteten systemischen Therapien ein. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt die Therapie mit Apremilast insbesondere für Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine konventionelle Therapie keinen ausreichenden Therapieerfolg erbracht hat, unverträglich oder kontraindiziert ist oder die eine orale Therapieoption wünschen [38].

In der Indikation Plaque-Psoriasis bestehender therapeutischer Bedarf

Limitationen der systemischen Therapien

Nachfolgend werden die Limitationen der systemischen Therapieoptionen hinsichtlich der gängigen Therapieziele dargestellt. Diese Therapieziele umfassen die Erscheinungsfreiheit von kutanen Symptomen der Plaque-Psoriasis, die Verminderung der durch die Plaque-Psoriasis verursachten Morbidität und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Berücksichtigung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils.

Eingeschränkte Wirksamkeit systemischer Therapien

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels zur Behandlung der Plaque-Psoriasis drückt sich insbesondere in der Symptommfreiheit der Haut aus. Bei der Verwendung von konventionellen Therapien entspricht die Wirksamkeit im Hinblick auf die Verbesserung des Hautbilds nicht den Ergebnissen zielgerichteter Therapien. Dies schränkt die Anwendbarkeit von konventionellen Therapien ein, da die Ansprüche von Patient:innen sowie der Ärzte und Ärztinnen in Bezug auf die Verbesserung des Hautbilds – auch im Hinblick auf die Verfügbarkeit wirksamerer Alternativen – durch diese Wirkstoffe nicht mehr ausreichend erfüllt werden [69].

Neben der möglichst starken Verbesserung des Hautbilds ist ein schnelles und langanhaltendes Ansprechen wichtig. Letzteres kann bei Biologika durch die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern eingeschränkt sein, was letztlich zum Behandlungswechsel führen kann [50, 56, 60]. Ein solcher Behandlungswechsel kann mit einer längeren Übergangsphase verbunden sein, in der sich die Wirkung des neuen Medikaments erst noch entfalten muss [70]. In diesem Zeitraum können Plaque-Psoriasis-Symptome wieder verstärkt auftreten und die Patient:innen zusätzlich belasten.

Bei einer chronischen, systemischen Erkrankung wie der Plaque-Psoriasis ist eine möglichst durchgehende Behandlung ohne Wirkverlust und ohne daraus resultierenden (belastenden) Behandlungswechsel für eine optimale Therapie unerlässlich. Daher sind Wirkstoffe, die eine geringe Immunogenität und somit ein verringertes Risiko der Bildung von Anti-Drug-Antikörpern aufweisen, von besonderem Wert. Insbesondere Small Molecules, bei denen die Bildung neutralisierender Anti-Drug-Antikörper keine Rolle spielt, können dadurch entscheidend zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation beitragen [70].

Einschränkungen der Sicherheit systemischer Therapien (Nebenwirkungsprofil und Kontraindikationen)

Kontraindikationen und potenziellen Nebenwirkungen sind weitere wichtige Aspekte, die den Einsatz der verfügbaren Wirkstoffe für bestimmte Patientengruppen einschränken können.

Konventionelle systemische Therapien werden neben ihrer weniger stark ausgeprägten Wirksamkeit zusätzlich mit einer immunsuppressiven Wirkung und verschiedenen potenziellen Nebenwirkungen (z. B. Lymphome, Infektionen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) assoziiert [13, 46, 71-73].

Biologika zeigen eine stärkere Wirksamkeit als konventionelle systemische Therapien, sind jedoch mit einigen spezifischen Risiken wie z. B. dem Auftreten schwerer Infektionen, Malignitäten (TNF- α -, IL-12/23-Antagonisten), Candidose und Morbus Crohn (IL-17-Antagonisten) verbunden [50, 54, 56, 57, 67, 68]. Bei einem IL-17-Rezeptor-Antagonisten wurde zudem von verstärkten Selbstmordgedanken und -verhalten berichtet [38]. In einem Rote-Hand-Brief hatte das Paul-Ehrlich-Institut zudem für ein anderes zugelassenes Biologikum vor exfoliativer Dermatitis (Erythrodermie) und Exfoliation der Haut als möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen dieses Biologikums gewarnt [74].

Verträglichkeitsbedenken wie z. B. schwere gastrointestinale Beschwerden, die die Behandlung einschränken können, treten bei der Anwendung des Small Molecules Apremilast auf [75]. Außerdem wurde das Auftreten von Depressionen, suizidalem Verhalten, Gewichtsabnahme und Arzneimittelwechselwirkungen unter Apremilast beobachtet [75].

Des Weiteren bestehen bei konventionellen systemischen Therapien wie auch bei Biologika Kontraindikationen hinsichtlich verschiedener Komorbiditäten (z. B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Herzinsuffizienz, Infektionskrankheiten, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen) sowie bei Schwangerschaft und in der Stillzeit [38].

Insbesondere für Patient:innen, für die aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen, bestimmte Therapieoptionen nicht infrage kommen, besteht ein Bedarf nach weiteren Optionen mit einem vorteilhaften Sicherheitsprofil und guter Verträglichkeit.

Einschränkungen durch die Darreichungsform systemischer Therapien

Neben der Wirksamkeit und der Sicherheit einer Therapie nimmt die Darreichungsform, d. h. die Art der Verabreichung des Wirkstoffs, einen entscheidenden Einfluss auf den Therapieerfolg und die mit der Therapie zusammenhängenden Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen mit Plaque-Psoriasis. Derzeit verfügbare zielgerichtete systemische Therapieoptionen stehen fast ausschließlich in subkutaner Darreichungsform zur Verfügung (Biologika). Die für die subkutane Anwendung notwendigen Injektionen sind häufig mit belastenden Reaktionen an der Einstichstelle, wie z. B. Rötung, Schwellung oder Unbehagen an der Injektionsstelle, verbunden [76, 77]. Patient:innen mit Ängsten vor Nadeln berichten zudem von psychischen Beeinträchtigungen. Die subkutane Applikation als Selbstinjektion ist darüber hinaus anfällig für Fehler in der Anwendung wie bspw. Über- oder Fehldosierungen [78]. Auch Infektionen infolge der Injektion können auftreten, sind aber vergleichsweise selten. Patient:innen berichten darüber hinaus von Umständen bei der Lagerung der Spritzen und Applikation der subkutanen Injektion im Lebensalltag [78].

Aufgrund ihrer verhältnismäßig aufwändigen Art der Anwendung kommt es bei Einnahme von Biologika nicht selten zu Auswirkungen auf die Arbeit und Aktivitäten der Patient:innen [55-57]. Bei der subkutanen Applikation zielgerichteter Substanzen sind zudem die erhöhten Anforderungen an das Monitoring zu berücksichtigen, die mit erhöhtem Zeitaufwand für die Patient:innen und mit zusätzlichen Kosten für das Gesundheitswesen einhergehen.

Zielgerichtete, oral verabreichte systemische Therapieoptionen, wie Small Molecules, ermöglichen eine im Vergleich zu Biologika erleichterte Therapie. Die einzige zielgerichtete systemische Therapie, die für Patient:innen mit Plaque-Psoriasis derzeit zur Verfügung steht, ist Apremilast. Einschränkungen ergeben sich aber auch bei Apremilast durch die Anfälligkeit der Einnahme und den erhöhten Aufwand, der insbesondere durch die für die Therapieeinleitung notwendige Dosistitration entsteht [62, 79].

Um den Therapieerfolg weiter zu optimieren, besteht demnach weiterhin ein hoher Bedarf an Therapieoptionen mit einer einfachen Darreichungsform ohne aufwändige Monitoring-Prozesse, die sich leicht in den Alltag der Patient:innen integrieren lassen.

Fazit zum therapeutischen Bedarf der Plaque-Psoriasis

Die Plaque-Psoriasis ist eine schwerwiegende, chronische Erkrankung, die die Patient:innen nicht nur körperlich belastet und mit einer Reihe von Komorbiditäten einhergeht (z. B. metabolisches Syndrom, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronischen Nierenerkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen), sondern auch mit verschiedenen psychischen Leiden (z. B. Depressionen) verbunden ist [9-11, 40].

Als schwerwiegende chronische Erkrankung erfordert die Plaque-Psoriasis in der Regel eine Dauertherapie. Auch wenn verschiedene therapeutische Optionen für die Behandlung zur Verfügung stehen, berichten Patient:innen jedoch häufig über Unterversorgung und Nichtbehandlung: Etwa drei von vier Patient:innen mit einer mittelschweren oder schweren Plaque-Psoriasis erhalten keine systemische Therapie, obwohl diese indiziert wäre [13, 14]. Ein Großteil der systemisch behandelten Patient:innen erhält eine konventionelle Therapie, obwohl eine zielgerichtete Therapie mit Biologika oder Small Molecule indiziert ist [14]. Unter anderem kann diese Unterversorgung in den unterschiedlich stark ausgeprägten Einschränkungen hinsichtlich der Wirksamkeit, der Sicherheit oder der Art der Verabreichung der bisher verfügbaren systemischen Therapieoptionen begründet sein.

Konventionelle systemische Therapien haben sich in der Praxis bewährt und besitzen ein gut bekanntes Sicherheitsprofil, werden heutzutage aber nicht mehr als ausreichend wirksam zum Erreichen der Therapieziele der Plaque-Psoriasis angesehen (und werden aufgrund dessen vom G-BA auch im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht relevant betrachtet). Zielgerichtete Therapien wiederum haben die Versorgung der Patient:innen mit Plaque-Psoriasis durch ihre gute Wirksamkeit deutlich verbessert. Entweder geht die stärkere Wirksamkeit der zielgerichteten Therapien jedoch mit spezifischen schwerwiegenden Nebenwirkungen und zusätzlichen Hürden durch ihre Applikationsform einher (Biologika) oder sie sind einfach und sicherer anzuwenden, erfüllen aber nicht immer die Wirksamkeitsansprüche der Patient:innen und Ärzt:innen (Apremilast) [13, 69, 71].

Dies zeigt, dass für die Behandlung der Plaque-Psoriasis – trotz der vorhandenen Behandlungsalternativen – ein hoher Bedarf an Therapieoptionen besteht, die eine gute Wirksamkeit und Lebensqualität, ein vorteilhaftes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil und eine möglichst einfache Einnahme kombinieren, und dadurch eine frühzeitige Anwendung ermöglichen. Des Weiteren besteht ein hoher Bedarf an gut wirksamen, innovativen Therapien, die therapieerfahrenen Patient:innen, die auf eine Reihe zielgerichteter Therapien nicht mehr ansprechen, durch ihren neuen Wirkmechanismus eine weitere Option für die Behandlung bieten.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Deucravacitinib

Deucravacitinib stellt als oraler, niedermolekularer und hoch selektiver Inhibitor der Tyrosinkinase 2 eine neue Therapieoption für Patient:innen mit Plaque-Psoriasis dar. Mit

seinem innovativen Wirkmechanismus erweitert Deucravacitinib essenziell die therapeutischen Optionen für erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Deucravacitinib zeigt eine überzeugende Wirksamkeit in den klinischen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktivkontrollierten Phase-III-Studien IM011046 und IM011047 (vgl. Modul 4). So erwies sich Deucravacitinib in diesen Studien gegenüber dem Small Molecule Apremilast im Hinblick auf die allgemeine Psoriasis-assoziierte Morbidität (PASI) sowie die kopfhautspezifische Psoriasis-assoziierte Morbidität (PSSI) als deutlich und hinsichtlich der patientenberichtete Symptomatik (PSSD-Total-Score) als moderat überlegen. Die Verringerung der Symptomlast durch Deucravacitinib ging mit einer deutlichen Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (DLQI) im Vergleich zu Apremilast einher. Darüber hinaus spielen immunogene Reaktionen (z. B. Bildung von Anti-Drug-Antikörpern) bei dem Small Molecule Deucravacitinib keine Rolle. Ein Wirkverlust und der daraus resultierende Behandlungswechsel werden dadurch potenziell vermieden [70].

Zudem weist Deucravacitinib ein unauffälliges Sicherheitsprofil auf. So war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in den Studien IM011046 und IM011047 unter Deucravacitinib auf einem ähnlichen Niveau wie unter dem als sehr sicher geltenden Apremilast. Verträglichkeitsaspekte wie gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Übelkeit und Erbrechen, aber auch Kopfschmerzen, die bei der Behandlung mit Apremilast häufig auftreten, wurden unter Deucravacitinib zudem deutlich seltener beobachtet.

Im Gegensatz zu bereits in anderen Indikationen zugelassenen JAK-Inhibitoren, die mit unterschiedlichen Affinitäten an die jeweiligen Januskinasen binden, ist Deucravacitinib durch die Bindung an die regulatorische Domäne hochselektiv für TYK2 und verringert bei Verwendung therapeutischer Dosen potenziell das Risiko von Off-Target-Effekten wie der Hemmung von JAK1, JAK2 und JAK3, die ihrerseits zu Nebenwirkungen bei Patient:innen führen können [10, 80]. Das Risiko für Hautereignisse, Infektionsereignisse, maligne Ereignisse [81] sowie für venöse Thromboembolien (VTE) und Major Adverse Cardiovascular Events (MACE), die zu den typischen Nebenwirkungen der JAK-Inhibitoren zählen, war in den Studien IM011046 und IM011047 unter Deucravacitinib nicht signifikant höher als während der Behandlung mit dem in dieser Hinsicht weitgehend unauffälligen Apremilast (vgl. Modul 4.1 ff).

Deucravacitinib zeichnet sich durch seine einfache, einmal tägliche, orale Darreichungsform aus. Für Patient:innen steht damit erstmals eine Therapie mit überzeugender Wirksamkeit und vorteilhaften Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil in Kombination mit einer patientenfreundlichen Darreichungsform zur Verfügung, die Belastungen potenziell verhindert und zu einem besseren Therapieerfolg beitragen kann. Im Gegensatz zu Apremilast bedarf es keiner Dosistitration. Im übergreifenden Vergleich mit anderen zielgerichteten Therapieformen ist der Aufwand des Monitorings geringer.

Mit der Zulassung von Deucravacitinib, des ersten und derzeit einzigen TYK2-Inhibitors, steht Patient:innen im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis damit eine

neue Therapieoption mit innovativem Wirkmechanismus zur Verfügung, die eine überzeugende Wirksamkeit mit einem unauffälligen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil sowie einer einfachen oralen Darreichungsform verbindet und dabei die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. Deucravacitinib setzt sich in seiner Gesamtheit durch die genannten Charakteristika von bisher verfügbaren Therapiealternativen ab und bietet sowohl für therapienaive als auch therapieerfahrene Patient:innen eine langfristig wertvolle Therapieoption [10, 80]. Dadurch adressiert Deucravacitinib den hohen therapeutischen Bedarf der bislang unzureichend versorgten Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

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.

Die Psoriasis ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung [1, 2]. In unterschiedlichen Publikationen wird für die deutsche Gesamtbevölkerung eine Prävalenz von ca. 2–3 % beschrieben [7, 8, 28].

Die Psoriasis gliedert sich in verschiedene Unterformen, von denen die Plaque-Psoriasis mit 85–90 % die mit Abstand am häufigsten auftretende Form ist [3]. Sie betrifft Männer und Frauen in etwa gleichem Verhältnis [7], wobei einige Studien von einer leicht höheren Prävalenz bei Männern berichten [8, 9]. Für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, stellt Deucravacitinib eine innovative Therapieoption dar [82].

GKV-Routinedatenanalyse zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland

Zur Identifikation möglicher Quellen für die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt (vgl. Abschnitt 3.2.6). Durch diese orientierende Literaturrecherche konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, die zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz beitragen.

Daher hat BMS für das vorliegende Dossier eine GKV-Routinedatenanalyse beauftragt. Dieser Analyse liegen die zum Zeitpunkt der Durchführung aktuellsten verfügbaren anonymisierten Daten der Forschungsdatenbank des Institut für angewandte Gesundheitsforschung, Berlin

(InGef) aus den Jahren 2015 bis 2020 zugrunde, die für die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis-Patient:innen in der deutschen Gesamtbevölkerung verwendet wurden [83].

Der Forschungsdatenbank des InGef liegen anonymisierte Abrechnungsdaten von ca. 9 Millionen gesetzlich Versicherten in etwa 60 Krankenkassen vor [84, 85]. Diese Daten beinhalten demografische Informationen (Geschlecht, Alter, Wohnort), Persistenz der Versicherten im Laufe der Zeit, Krankenhausaufenthalts- und Sterblichkeitsraten sowie die Verschreibungsraten von Medikamenten. Untersuchungen zeigen, dass die Daten der Datenbank des InGef (früher: Health Risk Institute; HRI) repräsentativ für die deutsche Bevölkerung bezüglich der Morbidität, Mortalität und dem Medikamentengebrauch sind. Zudem weist die hohe Persistenz der Versicherten in der Datenbank auf die Eignung der Datenquelle für epidemiologische Längsschnittanalysen hin [84].

Die von BMS durchgeführte Analyse ist speziell für das Nutzendossier durchgeführt worden, Ergebnisse werden an dieser Stelle erstmals zusammenfassend berichtet. Die Analyse ist mit wissenschaftlicher Unterstützung durch Abrechnungsspezialisten, Epidemiologen und andere Experten erstellt worden und folgt den Empfehlungen der Guten Epidemiologischen Praxis (GEP) sowie der Guten Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) (vgl. 3.2.6) [86, 87].

Herleitungsschritte

Anhand definierter Herleitungsschritte wurden Prävalenz und Inzidenz zum heutigen Stand sowohl für Erwachsene innerhalb der GKV², als auch für die erwachsene deutsche Gesamtbevölkerung³ berechnet. Die im Folgenden dargestellten Analysen zu Prävalenz, Inzidenz und der Herleitungen der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation für die Populationen der InGef-Forschungsdatenbank, sowie der Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung und GKV-Versicherte, bezieht sich auf Erwachsene ≥ 18 Jahren.

Berechnung der Prävalenz

Die Prävalenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland wurde für verschiedenen Falldefinitionen analysiert und wie folgt bestimmt:

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Anzahl Patient:innen nach Falldefinition}}{\text{Anzahl eingeschlossene Personen aus InGef-Datenbank}} \times 100.000$$

Die Identifikation der Patient:innen mit Plaque-Psoriasis erfolgte über den ICD-10-Code L40.0. Hierbei – und bei allen übrigen Schritten der Herleitung – wurde das M2Q-Kriterium angewendet, d. h. es wurden nur solche Patient:innen selektiert,

- bei denen der Diagnose-Code L40.0 bei zwei gesicherten ambulanten Diagnosen in verschiedenen Quartalen des jeweiligen Analysejahres dokumentiert wurde oder

² Anzahl der Versicherten in der GKV ≥ 18 Jahre: 61.653.668 Personen [83]

³ Bevölkerung ≥ 18 Jahre: 69.411.087 Personen [88]

- bei denen mindestens zwei gesicherte ambulante Diagnosen im gleichen Quartal von unterschiedlichen Ärzten oder Ärztinnen vorlagen oder
- bei denen eine stationäre Diagnose vorlag.

Diese Definition soll sicherstellen, dass ausschließlich Patient:innen mit einer eindeutigen, gesicherten Diagnose einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in die Analyse eingehen und dient der Minimierung von Fehlern durch Fehldiagnosen und Fehlkodierungen im ambulanten Bereich. Die Anwendung des M2Q-Kriteriums entspricht zudem der Forderung des IQWiG im Rahmen des Bimekizumab-Verfahrens (D-719). Es sei angemerkt, dass in der wissenschaftlichen Literatur auch gegenteilige Evidenz diskutiert wird, nach welcher das M2Q-Kriterium zu einer signifikanten Unterschätzung der tatsächlichen Population von Patient:innen mit Psoriasis führen kann [89].

Berechnung der Inzidenz

Für die zuvor dargestellten Patientenpopulationen wurde ebenfalls die kumulative Inzidenz für das Jahr 2020 berechnet. Die zwei vorangegangenen Kalenderjahre des Analysejahres wurden als Vorbeobachtungszeitraum herangezogen. Die Formel zur Berechnung der kumulativen Inzidenz im Jahr 2020 lautete wie folgt:

$$\text{Kum. Inzidenz} = \frac{\text{Anzahl neudiagnostizierter Patient:innen nach Falldefinition}}{\text{Anzahl eingeschlossene Personen aus InGef-Datenbank unter Risiko}} \times 100.000$$

Prävalenz und Inzidenz wurden als absolute und relative Häufigkeiten (pro 100.000 Personen) angegeben. Zudem erfolgte eine Stratifizierung nach Altersgruppen und Geschlecht. Für beide Maße wurde ein 95%-Konfidenzintervall unter Annahme einer Binomialverteilung berechnet. Zusätzlich wurde die Zahl der prävalenten und inzidenten Patient:innen auf die GKV-Population sowie auf die Gesamtzahl der Personen in der deutschen Bevölkerung hochgerechnet. Für die Hochrechnung wurde die KM6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen [90]. Die Hochrechnung erfolgte stratifiziert auf der Basis gewichteter Mittelwerte, wobei die Anzahl Personen je Stratum der Standardpopulation entsprechend der KM6-Statistik zur Gewichtung verwendet wurde. Darüber hinaus wurden Gewichte (Alters- und Geschlechtsgruppe) zur direkten Adjustierung berechnet. Anschließend wurde allen Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank, die für die Studie ausgewählt wurden, ihr alters- und geschlechtsspezifisches Gewicht zugeordnet. Die Summe aller Gewichte über alle Patient:innen der Studienpopulation entsprach dann der Gesamtzahl der Personen in der deutschen Bevölkerung und in der deutschen GKV-Population.

Ergebnisse zu Prävalenz und Inzidenz

Demnach ergibt sich für 2020 in der GKV eine Prävalenz der Plaque-Psoriasis von 643.628 Patient:innen und bezüglich der erwachsenen deutschen Gesamtbevölkerung eine Prävalenz von insgesamt 729.858 Patient:innen (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Prävalenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland 2020

	InGef (2020)	Deutschland (2020)	GKV (2020)
Plaque-Psoriasis (ICD-10 L40.0)	34.201 1.086 (1.075 – 1.098)	729.858 1.052 (1.049 – 1.054)	643.628 1.044 (1.041 – 1.046)
Pro Zeile werden die absoluten Fallzahlen (oben) sowie die Fallzahl pro 100.000 Personen mitsamt 95%-Konfidenzintervall (unten) angezeigt. Die Hochrechnung der Patientenzahl erfolgte gewichtet.			

Bezüglich der Inzidenz wurde eine Anzahl von 122.270 neu diagnostizierten Patient:innen in der GKV und 138.313 Patient:innen bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung ermittelt.

Tabelle 3-4: Inzidenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland 2020

	InGef (2020)	Deutschland (2020)	GKV (2020)
Plaque-Psoriasis (ICD-10 L40.0)	6.383 205 (200 – 211)	138.313 202 (201 – 203)	122.270 201 (200 – 202)
Pro Zeile werden die absoluten Fallzahlen (oben) sowie die Fallzahl pro 100.000 Personen mitsamt 95%-Konfidenzintervall (unten) angezeigt. Die Hochrechnung der Patientenzahl erfolgte gewichtet.			

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Im Jahr 2020 zeigt sich eine mit dem Alter stetig zunehmende Prävalenz, die erst ab der Altersgruppe der 75- bis 80-Jährigen wieder abnimmt. Männer und Frauen sind über alle Altersgruppen hinweg etwa gleich betroffen, mit einer leichten Tendenz zur höheren Prävalenz unter den Männern (ca. 52 % aller Patient:innen mit ICD-10 L40.0 im Jahr 2020 waren männliche Patienten).

Inzidenz und Prävalenz ähneln sich weitestgehend in alters- und geschlechtsspezifischen Aspekten. Für das Jahr 2020 zeigte sich bis auf wenige Ausnahmen eine stets höhere Inzidenz in der männlichen Bevölkerung im Vergleich zur weiblichen Bevölkerung. Insgesamt war die Inzidenz in den Altersgruppen der 60- bis 69-Jährigen sowie der 70- bis 74-Jährigen am höchsten [83].

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.

Für die Plaque-Psoriasis konnte auf Basis der durchgeführten Routinedatenanalyse sowohl ein leichter Anstieg der absoluten Fallzahlen in den Jahren 2015 bis 2019 als auch ein Rückgang der Prävalenz im Jahr 2020 verzeichnet werden. Ebenso wurde in der Inzidenz der Plaque-Psoriasis ein leichter Anstieg der absoluten Fallzahlen von 2015 bis 2017 sowie ein Rückgang ab 2018 beobachtet (Tabelle 3-5, Abbildung 3-2, Abbildung 3-3).

Die Angaben zur Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz lassen weder den Schluss einer stetig steigenden noch einer stetig abnehmenden Entwicklung der Erkrankungshäufigkeiten zu.

Insgesamt wird daher von einer gleichbleibenden Prävalenz der Erkrankung in den kommenden 5 Jahren ausgegangen.

Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis in den Jahren 2015–2020

Jahr	Prävalenz			Inzidenz		
	InGef	GKV	Deutschland	InGef	GKV	Deutschland
2015	32.390	594.120	685.067	6.995	129.658	149.838
2016	33.670	612.252	702.706	7.341	134.782	154.748
2017	34.515	631.830	722.486	7.348	136.529	155.805
2018	34.602	643.412	732.491	7.137	134.956	153.389
2019	35.091	652.379	742.421	6.989	132.216	150.079
2020	34.201	643.628	729.858	6.383	122.270	138.313

Pro Zeile werden die absoluten Fallzahlen angezeigt.

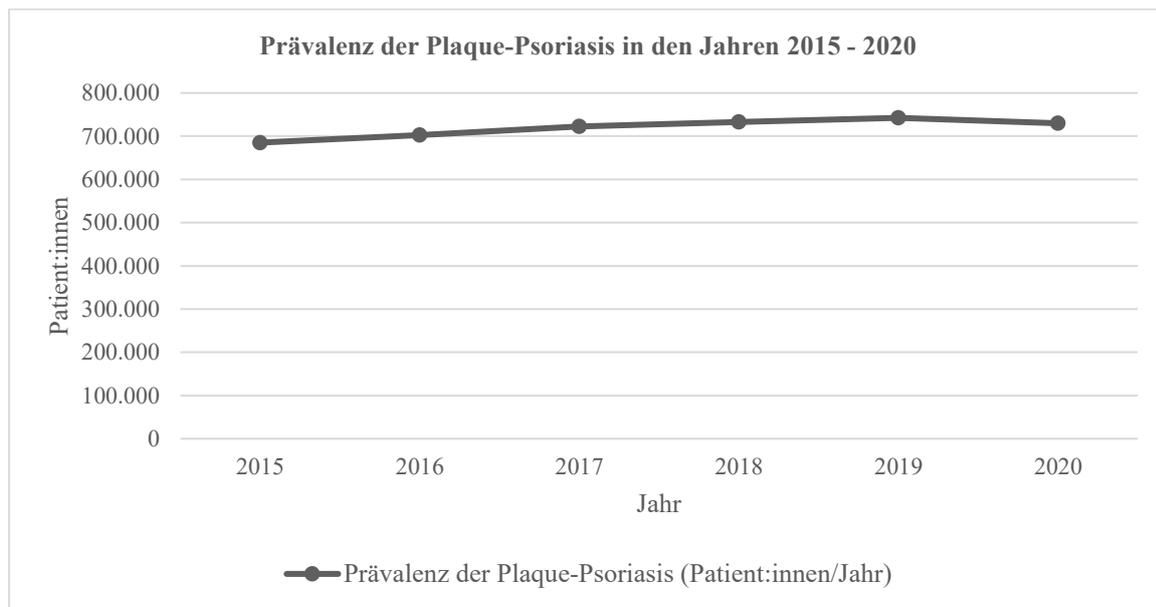


Abbildung 3-2: Prävalenz der Plaque-Psoriasis in den Jahren 2015–2020

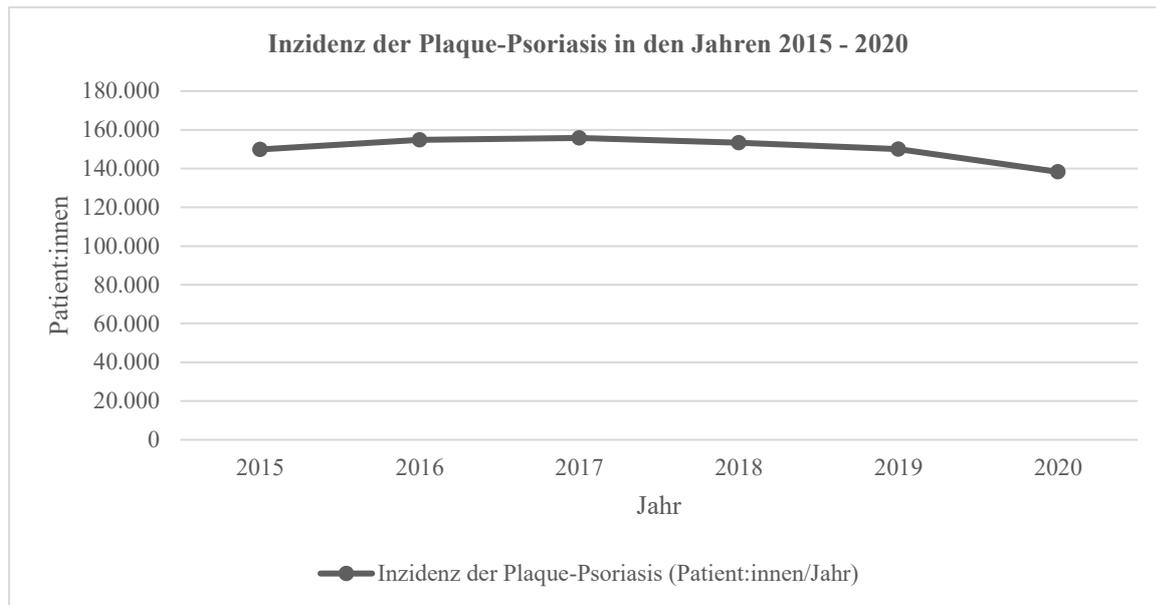


Abbildung 3-3: Inzidenz der Plaque-Psoriasis in den Jahren 2015–2020

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Deucravacitinib (Sotyktu®) <u>Teilanwendungsgebiet A:</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque- Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.	9.370 (9.181–9.562)	8.288 (8.111–8.468)
Deucravacitinib (Sotyktu®) <u>Teilanwendungsgebiet B:</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque- Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	21.703 (21.415–21.994)	19.118 (18.848–19.391)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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.

Für das Erkrankungsbild der Plaque-Psoriasis wurden bereits in mehreren vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren Aussagen zur Größe der Zielpopulation getroffen (Secukinumab D-167, Apremilast D-151, Risankizumab D-453, Bimekizumab D-719) [91-94]. Hierbei ist der Datenstand der herangezogenen Quellen und der in Teilen unterschiedliche Zuschnitt der Teilanwendungsgebiete zu berücksichtigen.

Für das Teilanwendungsgebiet A beruhen die Zahlen unter anderem auf der Herleitung aus dem Secukinumab-Verfahren D-167 mit dem Datenstand von 2015. In diesem Verfahren wurde für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A (19.800 bis 137.300 Patient:innen) eine GKV-Routinedatenanalyse durch das HRI zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer berechnete Zielpopulation basiert in diesem Verfahren auf Daten aus dem Jahr 2010 und ist daher zum heutigen Zeitpunkt von eingeschränkter Aktualität.

Im späteren Verfahren zu Risankizumab wurde für die Anzahl der Patient:innen im Teilanwendungsgebiet A eine Neuberechnung der Patientenzahl (3.500 bis 24.400 Patient:innen) durchgeführt. Dieser Neuberechnung liegt die Anzahl der Patient:innen aus dem Beschluss zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 zugrunde, jedoch wurde für Risankizumab in einem nachgeschalteten Schritt zusätzlich noch der Anteil der Patient:innen mit erstmaliger systemischer Therapie mit einem Biologikum bestimmt. Grundlage hierfür waren Angaben aus dem PsoBest-Register (17,8 %) und aus Apothekenabgabedaten (14,9 %). Durch den Bezug

auf die Berechnungen aus dem Secukinumab-Verfahren sind jedoch auch die für Risankizumab ermittelten Informationen zur Größe der Zielpopulation letztlich nicht mehr aktuell.

Die Patientenzahlen für das Teilanwendungsgebiet B (32.400 bis 97.100 Patient:innen) sind im Vergleich zum Beschluss des G-BA zu Apremilast (D-151) im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015 weiterhin unverändert. Für das Teilanwendungsgebiet B beruhen die Zahlen auf dem Verfahren von Apremilast D-151 (2015), in dem die Zielpopulation mittels einer GKV-Routinedatenanalyse durch die Gesundheitsforen Leipzig GmbH hergeleitet wurde. Diese Angaben stützen sich auf das Jahr 2012 und sind daher ebenfalls von eingeschränkter Aktualität.

Zudem unterscheiden sich die untersuchten Patientenkollektive hinsichtlich ihrer genauen Definition im Vergleich zu früheren Verfahren:

Die in den Jahren 2015–2018 vom G-BA bestimmte Definition für das Teilanwendungsgebiet A unterscheidet sich von der seit 2019 geltenden, aktuellen Definition im Hinblick auf Patient:innen, die für eine konventionelle Therapie infrage bzw. nicht infrage kommen. So waren Patient:innen mit Indikation für eine konventionelle systemische Therapie in der Definition von 2015 bis 2018 von Teilanwendungsgebiet A umfasst. Im Jahr 2019 änderte der G-BA diese Bewertungspraxis, sodass fortan nur noch Patient:innen betrachtet wurden, welche im Rahmen Ihrer erstmaligen systemischen Therapie für eine konventionelle systemische Therapie nicht infrage kommen. Er begründet dies mit dem pharmakologischen Profil der zu bewertenden Arzneimittel und den unterschiedlichen Patientenkollektiven, welche durch konventionelle und biologische Therapien adressiert werden [91]. Eine erste Adjustierung der Patientenpopulation erfolgte im Verfahren von Risankizumab. Aus Sicht von BMS führt diese Änderung zu einer tendenziell geringeren Anzahl von Patient:innen im Teilanwendungsgebiet A (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Populationsdefinition des Teilanwendungsgebietes A und B

	Teilanwendungsgebiet A	Teilanwendungsgebiet B
2015–2018	Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind [94].	Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt [93].
Ab 2019	Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen [95].	Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [95].

Eine Aussage zur Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis wurde zuletzt im Beschluss von Bimekizumab (D-719) getroffen. Aufgrund der Änderung des Teilanwendungsgebietes A und der mangelnden Aktualität der in vorherigen Verfahren präsentierten Datenquellen, hat der pharmazeutische Hersteller für die Bewertung zum heutigen Stand, neue Datenanalysen mit aktuellen Ergebnissen einer Kassendatenanalyse auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank vorgelegt. Aus Sicht des G-BA waren die Ergebnisse dieser Analyse jedoch mit zu großer Unsicherheit verbunden (Teilanwendungsgebiet A) bzw. mit methodischen Unwägbarkeiten behaftet (Teilanwendungsgebiet B), so dass eine letztendliche Berücksichtigung nicht erfolgte. Stattdessen wurde auf die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Risankizumab im gleichen Anwendungsgebiet zurückgegriffen [92].

In der Summe führen die mangelnde Aktualität der Analysen in Verbindung mit den Unterschieden zwischen alter (2015–2018) und neuer (ab 2019) Populationsdefinition dazu, dass die zuletzt vom G-BA im Verfahren von Bimekizumab festgelegten Populationsgrößen aus Sicht von BMS den heutigen Versorgungskontext in der Plaque-Psoriasis nicht mehr adäquat abbilden. Eine orientierende Literaturrecherche fand ebenfalls keine Studien, um diese Frage zu beantworten (vgl. Abschnitt 3.2.6). Für die vorliegende Nutzenbewertung hat BMS daher eine erneute GKV-Routinedatenanalyse beauftragt, die die durch G-BA und IQWiG benannten Limitationen der vorangegangenen Untersuchungen adressieren und so zur einer dem heutigen Stand und der heutigen Bewertungssituation angemessenen Schätzung beitragen können [83].

Die Zielpopulation von Deucravacitinib (Sotyktu®) umfasst erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [82]. Entsprechend der Festlegung durch den G-BA ergibt sich zudem eine Unterteilung der Zielpopulation in die beiden folgenden Teilanwendungsgebiete:

- A. Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.
- B. Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Die Abschätzung der Größe der Zielpopulation inklusive der Konkretisierung der Teilanwendungsgebiete A und B erfolgt über die in Abbildung 3-4 dargestellten Teilschritte.

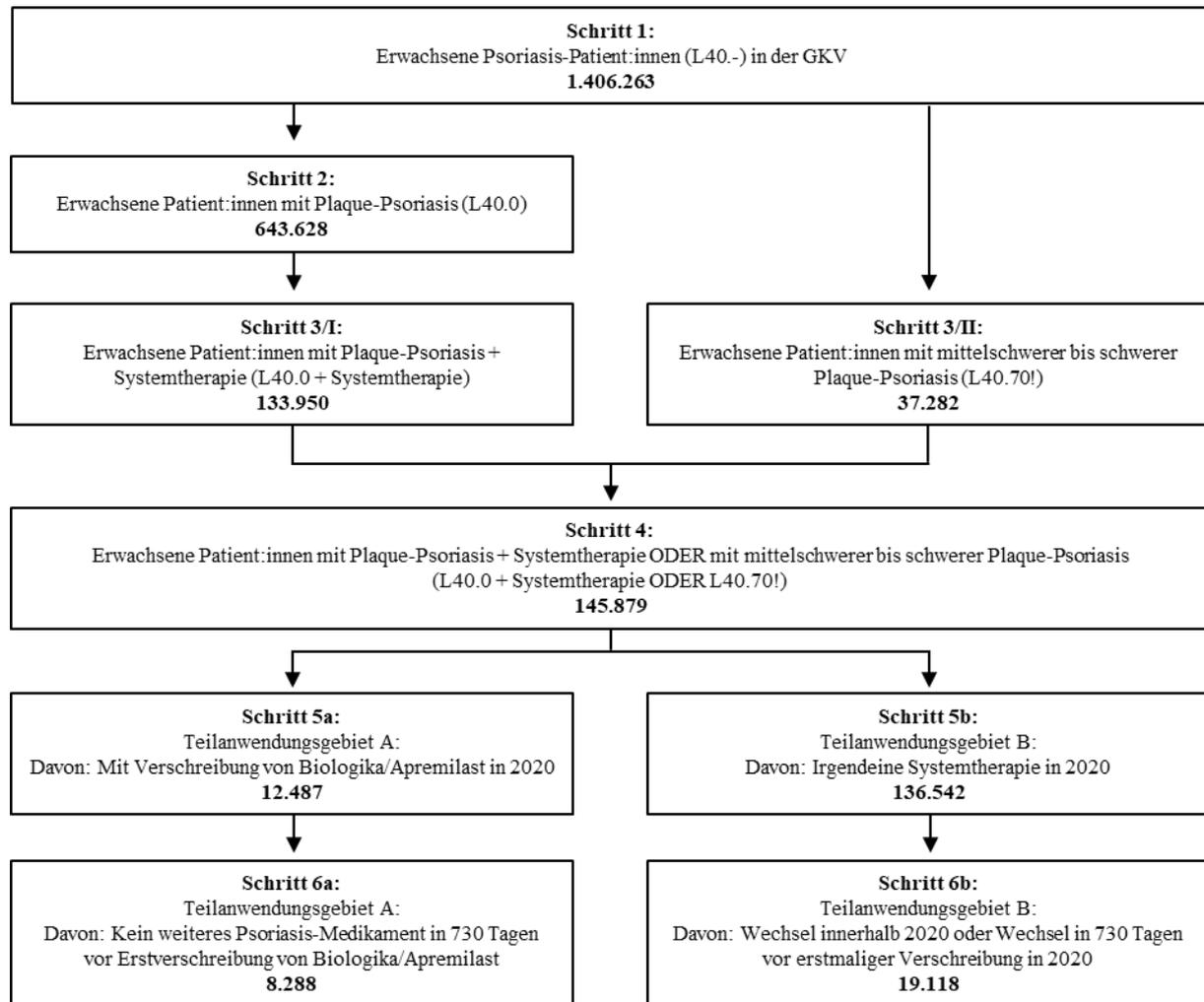


Abbildung 3-4: Schritte zur Herleitung der Größe der Zielpopulation in der GKV von Deucravacitinib in den Teilanwendungsgebieten A und B.

Anhand der InGef-Routinedatenanalyse wurde die Größe der Zielpopulation unter Einbezug der deutschen Gesamtbevölkerung und GKV-Versicherten anhand der Daten aus dem Jahr 2020 für das Jahr 2022/23 hergeleitet.

Schritt 1: Bestimmung der Psoriasis-Population

Im ersten Schritt wurde die Anzahl an Patient:innen mit Psoriasis in der Forschungsdatenbank des InGef bestimmt. Hierfür wurden alle Versicherten aus der Datenbank eingeschlossen, die im Jahr 2020 in der GKV versichert waren und bei denen eine Psoriasis (ICD-10-Code L40.-) in mindestens zwei Quartalen (M2Q) als ambulante (gesicherte) Diagnose oder in einem Quartal eine stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnose) kodiert wurde. Das M2Q-Kriterium galt ebenfalls als erfüllt, wenn mindestens zwei gesicherte ambulante Diagnosen im gleichen Quartal von unterschiedlichen Ärzten oder Ärztinnen vorlagen.

Die genannten Kriterien werden im Jahr 2020 von 74.738 Patient:innen in der InGef-Datenbank erfüllt (Tabelle 3-8). Bezogen auf die gesamte GKV-Population entspricht dies einer Anzahl

von 1.406.263 Patient:innen mit Psoriasis bzw. einer Anzahl von 1.592.391 Patient:innen bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung.

Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der Patient:innen der Teilanwendungsgebiete A und B – Schritt 1

Analyseschritt	InGef	Deutschland	GKV
Schritt 1: Erwachsene Patient:innen mit Psoriasis (L40.-)	74.738	1.592.391	1.406.263

Schritt 2: Bestimmung der Plaque-Psoriasis-Population

Im zweiten Schritt wurde die Anzahl der Patient:innen mit Plaque-Psoriasis in der Forschungsdatenbank des InGef bestimt. Hierfür wurden sämtliche Patient:innen berücksichtigt, bei denen eine Plaque-Psoriasis (ICD-10-Code L40.0) unter Anwendung des M2Q-Kriteriums kodiert wurde.

Anders als in der Herleitung für Bimekizumab wurden Patient:innen, bei denen die Psoriasis-Arthritis (ICD-10-Code L40.5) als zusätzliche Diagnose kodiert wurde, nicht aus der Analyse ausgeschlossen.

Die genannten Kriterien werden im Jahr 2020 von 34.201 Patient:innen in der InGef-Datenbank erfüllt (Tabelle 3-9). Bezogen auf die gesamte GKV-Population entspricht dies einer Anzahl von 643.628 Patient:innen mit Plaque-Psoriasis bzw. einer Anzahl von 729.858 Patient:innen bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung.

Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patient:innen der Teilanwendungsgebiete A und B – Schritt 2

Analyseschritt	InGef	Deutschland	GKV
Schritt 1: Erwachsene Patient:innen mit Psoriasis (L40.-)	74.738	1.592.391	1.406.263
Schritt 2: Erwachsene Patient:innen mit Plaque-Psoriasis (L40.0)	34.201	729.858	643.628

Schritt 3: Bestimmung der Populationsgröße von erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis – Teilschritte I und II

Ausgehend von der Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit Plaque-Psoriasis (34.201 Patient:innen in der InGef Forschungsdatenbank) wurde im dritten Schritt die Anzahl erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwere Plaque-Psoriasis im Jahr 2020 bestimmt. Die explizite Kodierung einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis kann seit dem Jahr 2019 über den ICD-10-Code L40.70! erfolgen. Basierend darauf, dass dieser Code erst seit kurzer Zeit Anwendung findet, wäre die alleinige Selektion auf Patient:innen mit Diagnosecode L40.70! in ihrer Aussage limitiert. Deshalb wurden ebenfalls Patient:innen mit Diagnosecode L40.0 und einer mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis assoziierten Arzneimittelverschreibung in die Analyse einbezogen. Für die Selektion der Patient:innen wurden die im Folgenden beschriebenen Vorgehensweisen gewählt:

- Patient:innen mit ICD-10-Code L40.0 (Plaque-Psoriasis), die im Jahr 2020 mindestens eine Systemtherapie erhalten haben:

Laut Leitlinie sollen alle Patient:innen mit mittelschwerer oder schwerer Plaque-Psoriasis mit einer Systemtherapie behandelt werden, während für Patient:innen mit einer leichten Plaque-Psoriasis eine topische Therapie als ausreichend erachtet wird [38]. Davon ausgehend sollte es sich im Umkehrschluss bei allen Patient:innen mit ICD-10-Code L40.0 und Systemtherapie um Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis handeln.

- Patient:innen mit ICD-10-Code L40.70! (mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis), unabhängig vom Vorliegen einer Systemtherapie im Jahr 2020

Als Systemtherapie werden hierbei die folgenden Wirkstoffe verstanden:

- Acitretin, Adalimumab, Apremilast, Brodalumab, Certolizumab Pegol, Ciclosporin, Dimethylfumarat, Etanercept, Fumarsäure, Fumarsäure-Derivate/Kombinationen, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Methotrexat, Risankizumab, Secukinumab, Tildrakizumab, Ustekinumab

Die genannten Kriterien werden im Jahr 2020 von 7.027 (L40.0 + Systemtherapie) bzw. 1.945 (L40.70!) Patient:innen in der InGef-Datenbank erfüllt. Bezogen auf die gesamte GKV-Population entspricht dies einer Anzahl von 133.950 bzw. 37.282 Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis nach einer der beiden Definitionen (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl der Patient:innen der Teilanwendungsgebiete A und B – Schritt 3

Analyseschritt	InGef	Deutschland	GKV
Schritt 1: Erwachsene Patient:innen mit Psoriasis (L40.-)	74.738	1.592.391	1.406.263
Schritt 2: Erwachsene Patient:innen mit Plaque-Psoriasis (L40.0)	34.201	729.858	643.628
Schritt 3: Erwachsene Patient:innen mit Plaque-Psoriasis + Systemtherapie (L40.0 + Systemtherapie) ODER Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (L40.70!)	7.027 1.945	152.486 42.464	133.950 37.282

Schritt 4: Bestimmung der Populationsgröße von erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis – Zusammenführung der Teilschritte 3/I und 3/II

Im vierten Schritt wurden die ermittelten Populationen erwachsener Patient:innen mit Plaque-Psoriasis mit der Diagnose Plaque-Psoriasis (L40.0) + Systemtherapie (7.027 Patient:innen) und Patient:innen mit der Diagnose mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (L40.70!) (1.945 Patient:innen) zusammengefasst. Patient:innen, die in beide Teilkategorien fallen, wurden zur Vermeidung von Dopplungen in Schritt 4 nur einmal erfasst.

Insgesamt konnten auf diese Weise eine Anzahl von 7.650 erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis im Jahr 2020 ermittelt werden. Bezogen auf die

gesamte GKV-Population entspricht dies einer Anzahl 145.879 Patient:innen und bezüglich der deutschen Gesamtbevölkerung 166.049 Patient:innen (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl der Patient:innen der Teilanwendungsgebiete A und B – Schritt 4

Analyseschritt	InGef	Deutschland	GKV
Schritt 1: Erwachsene Patient:innen mit Psoriasis (L40.-)	74.738	1.592.391	1.406.263
Schritt 2: Erwachsene Patient:innen mit Plaque-Psoriasis (L40.0)	34.201	729.858	643.628
Schritt 3: Erwachsene Patient:innen mit Plaque-Psoriasis + Systemtherapie (L40.0 + Systemtherapie)	7.027	152.486	133.950
ODER Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (L40.70!)	1.945	42.464	37.282
Schritt 4: Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (L40.0 + Systemtherapie ODER L40.70!)	7.650	166.049	145.879

Herleitung der Anzahl der Patient:innen des Teilanwendungsgebietes A

Von den erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wird im Folgenden die Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt, abgeleitet (Teilanwendungsgebiet A). Für die Analyse sind die in den folgenden Teilschritten 5a und 6a erklärten Vorgehensweisen gewählt worden.

Schritt 5a: Bestimmung der Populationsgröße von Patient:innen mit Plaque-Psoriasis mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis mit erstmaliger Verschreibung von Biologika/Apremilast

Im Schritt 5a wurden diejenigen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis aus Schritt 4 identifiziert, bei denen im Jahr 2020 erstmalig ein Biologikum oder Apremilast verordnet wurde. Als Biologikum berücksichtigt wurden hierbei die folgenden Wirkstoffe:

- Adalimumab, Brodalumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab, Tildrakizumab, Ustekinumab

Die Anwendung des Einschlusskriteriums der erstmaligen Biologikum-/Apremilast-Verordnung ergab eine Anzahl von 639 Patient:innen in der InGef Forschungsdatenbank. Bezogen auf die GKV-Population entspricht dies 12.487 Patient:innen und 14.121 Patient:innen in der deutschen Bevölkerung (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Herleitung der Anzahl der Patient:innen des Teilanwendungsgebietes A – Schritt 5a

Analyseschritt	InGef	Deutschland	GKV
Schritt 1: Erwachsene Patient:innen mit Psoriasis (L40.-)	74.738	1.592.391	1.406.263
Schritt 2: Erwachsene Patient:innen mit Plaque-Psoriasis (L40.0)	34.201	729.858	643.628
Schritt 3: Erwachsene Patient:innen mit Plaque-Psoriasis + Systemtherapie (L40.0 + Systemtherapie) ODER Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (L40.70!)	7.027 1.945	152.486 42.464	133.950 37.282
Schritt 4: Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (L40.0 + Systemtherapie ODER L40.70!)	7.650	166.049	145.879
Schritt 5a: Davon: Mit erstmaliger Verschreibung von Biologika/Apremilast	639	14.121	12.487

Schritt 6a: Bestimmung der Anzahl der Patient:innen im Teilanwendungsgebiet A

Nachfolgend wurde die Patientenpopulation, bestehend aus erwachsenen Patient:innen mit Plaque-Psoriasis, bei denen eine erstmalige Verschreibung von Biologika/Apremilast vorliegt, auf jene Patient:innen eingegrenzt, die kein weiteres der folgenden Psoriasis-Medikamente innerhalb von 730 Tagen vor der der Erstverschreibung von Biologika/Apremilast erhalten haben:

- Acitretin, Adalimumab, Apremilast, Brodalumab, Certolizumab Pegol, Ciclosporin, Dimethylfumarat, Etanercept, Fumarsäure, Fumarsäure-Derivate/Kombinationen, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Methotrexat, Risankizumab, Secukinumab, Tildrakizumab, Ustekinumab

Von den 639 Patient:innen, die im Jahr 2020 erstmalig eine Verschreibung von Biologika bzw. Apremilast erhalten haben, waren etwa zwei Drittel therapienaiv, hatten also keines der oben genannten Arzneimittel vor jener Erstverschreibung erhalten. Durch die Anwendung dieses Kriteriums ergibt sich für die Anzahl der Patient:innen des Teilanwendungsgebietes A eine Patientenzahl von 426 Patient:innen. Laut Hochrechnung entspricht dies einer Anzahl von 8.288 Plaque-Psoriasis-Patient:innen in der GKV und 9.370 Plaque-Psoriasis-Patient:innen in der deutschen Gesamtbevölkerung (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Herleitung der Anzahl der Patient:innen des Teilanwendungsgebietes A – Schritt 6a

Analyseschritt	InGef	Deutschland	GKV
Schritt 1: Erwachsene Patient:innen mit Psoriasis (L40.-)	74.738	1.592.391	1.406.263
Schritt 2: Erwachsene Patient:innen mit Plaque-Psoriasis (L40.0)	34.201	729.858	643.628
Schritt 3: Erwachsene Patient:innen mit Plaque-Psoriasis + Systemtherapie (L40.0 + Systemtherapie) ODER Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (L40.70!)	7.027 1.945	152.486 42.464	133.950 37.282
Schritt 4: Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (L40.0 + Systemtherapie ODER L40.70!)	7.650	166.049	145.879
Schritt 5a: Davon: Mit erstmaliger Verschreibung von Biologika/Apremilast	639	14.121	12.487
Schritt 6a: Davon: Kein weiteres Psoriasis-Medikament in 730 Tagen vor Erstverschreibung von Biologika/Apremilast	426	9.370	8.288

Herleitung der Anzahl der Patient:innen des Teilanwendungsgebietes B

Von den erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis werden im Folgenden die Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, abgeleitet (Teilanwendungsgebiet B). Für die Analyse sind die in den folgenden Teilschritten 5b und 6b erklärten Vorgehensweisen gewählt worden.

Schritt 5b: Bestimmung der Populationsgröße von Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Jahr 2020 eine Systemtherapie erhalten haben

Im Schritt 5b wurde basierend auf der Patientenpopulation aus Schritt 4 (7.650 Patient:innen) diejenigen Patient:innen selektiert, die im Analysejahr eine der nachfolgenden Systemtherapien erhalten haben:

- Acitretin, Adalimumab, Apremilast, Brodalumab, Certolizumab Pegol, Ciclosporin, Dimethylfumarat, Etanercept, Fumarsäure, Fumarsäure-Derivate/Kombinationen, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Methotrexat, Risankizumab, Secukinumab, Tildrakizumab, Ustekinumab

Schritt 5b unterscheidet sich von Schritt 4 im Hinblick auf die Berücksichtigung von Patient:innen mit L40.70! als Diagnose. Während in Schritt 4 alle Patient:innen mit diesem Diagnosecode berücksichtigt werden, werden in Schritt 5b nur noch solche Patient:innen mit L40.70! berücksichtigt, die im Jahr 2020 mit einer Systemtherapie behandelt worden waren. Durch die Anwendung des Kriteriums 5b ergibt sich für die Anzahl der Patient:innen des

Teilanwendungsgebietes B eine Patientenzahl von 7.161 Patient:innen. Bezogen auf die GKV-Population entspricht dies 136.542 Patient:innen und auf die deutsche Bevölkerung 155.432 Patient:innen (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Herleitung der Anzahl der Patient:innen des Teilanwendungsgebietes B – Schritt 5b

Analyseschritt	InGef	Deutschland	GKV
Schritt 1: Erwachsene Patient:innen mit Psoriasis (L40.-)	74.738	1.592.391	1.406.263
Schritt 2: Erwachsene Patient:innen mit Plaque-Psoriasis (L40.0)	34.201	729.858	643.628
Schritt 3: Erwachsene Patient:innen mit Plaque-Psoriasis + Systemtherapie (L40.0 + Systemtherapie)	7.027	152.486	133.950
ODER Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (L40.70!)	1.945	42.464	37.282
Schritt 4: Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (L40.0 + Systemtherapie ODER L40.70!)	7.650	166.049	145.879
Schritt 5b: Davon: Irgendeine Systemtherapie in 2020	7.161	155.432	136.542

Schritt 6b: Bestimmung der Anzahl der Patient:innen im Teilanwendungsgebiet B

Des Weiteren wurden diejenigen Patient:innen ermittelt, die vor einer Abgabe einer beliebigen Systemtherapie im Jahr 2020 (Schritt 5b) in den vorherigen 730 Tagen bereits eines der nachfolgenden Medikamente erhielten oder im Laufe des Jahres 2020 auf eines der nachfolgenden Medikamente wechselten:

- Acitretin, Adalimumab, Apremilast, Brodalumab, Certolizumab Pegol, Ciclosporin, Dimethylfumarat, Etanercept, Fumarsäure, Fumarsäure-Derivate/Kombinationen, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Methotrexat, Risankizumab, Secukinumab, Tildrakizumab, Ustekinumab

Von den insgesamt 7.161 Patient:innen mit Plaque-Psoriasis oder mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine beliebige Systemtherapie im Jahr 2020 erhalten haben, hatten 993 Patient:innen einen Therapiewechsel entweder im weiteren Verlauf des Jahres oder in den 730 Tagen vor erstmaliger Verschreibung (in diesem Kontext nicht bezogen auf den grundsätzlich erstmaligen Erhalt einer Therapie, sondern lediglich bezogen auf die erste Verschreibung im Kalenderjahr) im Jahr 2020. Durch die Anwendung dieses Kriteriums ergibt sich für das Teilanwendungsgebiet B eine Anzahl von 993 Patient:innen. Laut Hochrechnung entspricht dies einer Anzahl von 19.118 Plaque-Psoriasis-Patient:innen in der GKV und 21.703 Plaque-Psoriasis-Patient:innen in der deutschen Gesamtbevölkerung (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Herleitung der Anzahl der Patient:innen des Teilanwendungsgebietes B – Schritt 6b

Analyseschritt	InGef	Deutschland	GKV
Schritt 1: Erwachsene Patient:innen mit Psoriasis (L40.-)	74.738	1.592.391	1.406.263
Schritt 2: Erwachsene Patient:innen mit Plaque-Psoriasis (L40.0)	34.201	729.858	643.628
Schritt 3: Erwachsene Patient:innen mit Plaque-Psoriasis + Systemtherapie (L40.0 + Systemtherapie) ODER Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (L40.70!)	7.027 1.945	152.486 42.464	133.950 37.282
Schritt 4: Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (L40.0 + Systemtherapie ODER L40.70!)	7.650	166.049	145.879
Schritt 5b: Davon: Irgendeine Systemtherapie in 2020	7.161	155.432	136.542
Schritt 6b: Davon: Wechsel innerhalb 2020 oder Wechsel in 730 Tagen vor Erstverschreibung	993	21.703	19.118

Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung

Um der Unsicherheit in der Schätzung der Zielpopulation Rechnung zu tragen, wurde zusätzlich zum Punktschätzer das 95-%-Konfidenzintervall (KI) nach Clopper und Pearson berechnet [83].

Nach Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung, ergibt sich aus der von BMS veranlassten Analyse der InGef-Datenbank für das Jahr 2020 eine Anzahl von 8.288 (8.111–8.468) GKV-Patient:innen im Teilanwendungsgebiet A und eine Anzahl von 19.118 (18.848–19.391) GKV-Patient:innen im Teilanwendungsgebiet B (Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Anzahl der Patient:innen in Teilanwendungsgebiet A und B in der GKV unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (Clopper-Pearson-Intervall)

	Anzahl Patient:innen in der GKV
<u>Teilanwendungsgebiet A:</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.	8.288 (8.111–8.468)
<u>Teilanwendungsgebiet B:</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	19.118 (18.848–19.391)

Bezogen auf die Gesamtbevölkerung ergibt sich aus der gleichen Analyse für das Jahr 2020 eine Anzahl von 9.370 (9.181–9.562) Patient:innen in Teilanwendungsgebiet A und von 21.703 (21.415–21.994) Patient:innen in Teilanwendungsgebiet B (Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Anzahl der Patient:innen in Teilanwendungsgebiet A und B in der deutschen Gesamtbevölkerung unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (Clopper-Pearson-Intervall)

	Anzahl Patient:innen in der Gesamtbevölkerung
<p><u>Teilanwendungsgebiet A:</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.</p>	<p>9.370 (9.181–9.562)</p>
<p><u>Teilanwendungsgebiet B:</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p>	<p>21.703 (21.415–21.994)</p>

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 Patient:innen, 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 Patient:innen in der GKV
Deucravacitinib (Sotyktu®)	<u>Teilanwendungsgebiet A:</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.	Beträchtlicher Zusatznutzen	8.288 (8.111–8.468)
Deucravacitinib (Sotyktu®)	<u>Teilanwendungsgebiet B:</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Beträchtlicher Zusatznutzen	19.118 (18.848–19.391)

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.

Für Deucravacitinib liegt sowohl für das Teilanwendungsgebiet A als auch das Teilanwendungsgebiet B ein beträchtlicher Zusatznutzen vor. Die Anzahl der Patient:innen, für die ein beträchtlicher Zusatznutzen besteht, entspricht der in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleiteten Anzahl an GKV-Patient:innen in den Teilanwendungsgebieten A und B.

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.

Beschreibung der Erkrankung; therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurden Publikationen in Form von Fachartikeln, Büchern, Fachinformationen, Leitlinien etc. herangezogen. Für die gezielte Freitextsuche wurde insbesondere die frei zugängliche Datenbank MEDLINE (via PubMed; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) verwendet.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Definition und Charakterisierung der Zielpopulation erfolgten auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation von Sotyktu[®] und entsprechend der Aufteilung des Anwendungsgebiets durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Deucravacitinib vom 11.10.2021 (Vorgangsnummer: 2021-B-216) [82, 95].

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung

Zur Beschreibung der Erkrankung, des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung sowie Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, die durch Informationen einer Freitextsuche ergänzt wurden. Hierzu wurde insbesondere die frei zugängliche Datenbank MEDLINE (über www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) nach Publikationen, welche die Prävalenz und Inzidenz der Psoriasis in Deutschland im Zeitraum von 2016–2022 bestimmt haben, durchsucht. Darüber hinaus wurde bezüglich der Epidemiologie der Plaque-Psoriasis eine orientierende Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE über die Oberfläche von Ovid durchgeführt (Tabelle 3-19/Tabelle 3-20).

Tabelle 3-19: Orientierende Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.05.2022	
Zeitsegment	1974 to 24 May 2022	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Plaque psoriasis.mp.	3867
2	Psoriasis vulgaris.mp.	3058

3	1 or 2	6777
4	inciden*.mp.	1113012
5	prevalen*.mp.	968386
6	Praevalenz*.mp.	4
7	occur*.mp.	2339500
8	rate*.mp.	3474460
9	Inzidenz*.mp.	996
10	Epidemiologie*.mp.	5956
11	Epidemiology*.mp.	2077247
12	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	7564234
13	Germany/	124457
14	german*.mp.	257933
15	deutsch*.mp.	17358
16	13 or 14 or 15	260107
17	2016 or 2017 or 2018 or 2019 or 2020 or 2021	928569
18	3 and 12 and 16 and 17	5
	→ Keine relevanten Treffer	

Tabelle 3-20: Orientierende Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.05.2022	
Zeitsegment	1974 to 24 May 2022	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Plaque psoriasis.mp.	7054
2	Psoriasis vulgaris.mp.	13528
3	1 or 2	15210
4	inciden*.mp.	1586699
5	prevalen*.mp.	1448016
6	Praevalenz*.mp.	7
7	occur*.mp.	2990930
8	rate*.mp.	4844530
9	Inzidenz*.mp.	830
10	Epidemiologie*.mp.	7367
11	Epidemiology*.mp.	1511295
12	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	9671354

13	Germany/	174229
14	german*.mp.	546108
15	deutsch*.mp.	21952
16	13 or 14 or 15	549625
17	2016 or 2017 or 2018 or 2019 or 2020 or 2021	1620442
18	3 and 12 and 16 and 17	17
	→ Keine relevanten Treffer	

Publikationen wurden nach Abschätzung des Informationsgehaltes in Bezug auf die Beschreibung der Erkrankung, den ungedeckten therapeutischen Bedarf sowie Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung ausgewählt und nicht anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Zudem wurden Informationen aus der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis herangezogen und Fachinformationen von im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel verwendet [38, 62].

Die Charakterisierung und Definition der Teilanwendungsgebiete A und B basiert auf den Angaben der Fachinformation von Deucravacitinib sowie der Aufteilung des Anwendungsgebiets durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Deucravacitinib vom 11.10.2021 (Vorgangsnummer: 2021-B-216) [82, 95].

Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation

Für die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz bzw. der Anzahl der Patient:innen in den Teilanwendungsgebieten A und B wurde das InGef mit der Durchführung einer GKV-Routinedatenanalyse beauftragt [83]. Die von BMS durchgeführte Analyse ist speziell für das Nutzendossier durchgeführt worden, Ergebnisse werden an dieser Stelle erstmals zusammenfassend berichtet. Die Analyse ist mit wissenschaftlicher Unterstützung durch Abrechnungsspezialisten, Epidemiologen und andere Experten erstellt worden und folgt den Empfehlungen der Guten Epidemiologischen Praxis (GEP) sowie der Guten Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS).

Beschreibung der Datenbasis

Die Datenbank enthält anonymisierte, longitudinale Versichertendaten von ca. 9 Mio. gesetzlich Versicherten in Deutschland, welche hauptsächlich in Betriebs- oder Innungskrankenkassen versichert sind. Für diese Studie wurde dabei eine auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Bevölkerung abgestimmte Stichprobe von etwa 4,8 Mio. Versicherten verwendet (ca. 5 % der Gesamtbevölkerung), welche repräsentativ für die Gesamtzahl der gesetzlich Versicherten ist [84]. Die insgesamt zur Verfügung stehende Beobachtungszeit ist dabei auf den Zeitraum von sechs Jahren beschränkt. Die Versicherungsleistungen werden direkt von den Leistungserbringern zu einem spezialisierten, den Krankenkassen zugehörigem Datenzentrum übertragen, welches das Datenlager und den IT-Service zur Verfügung stellt (in Übereinstimmung mit § 284 in Kombination mit § 70 und § 71 SGB V). Im Datenzentrum werden die Daten vor Eingabe in die InGef-Datenbank anonymisiert. Die Anonymisierung erfolgt hinsichtlich der einzelnen Versicherten, der

Leistungserbringer (z. B. Ärzte oder Ärztinnen, Praxen, Krankenhäuser, Apotheken) und den jeweiligen Krankenkassen.

Eingeschlossene Patientengruppe

Folgende Einschlusskriterien wurden für alle Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank definiert:

- Vollständige Versicherung im jeweiligen Analysejahr (d. h. vom 1. Januar bis zum 31. Dezember oder bis zum Tod im jeweiligen Analysejahr)
- Vollständige Versicherung im jeweiligen Vorbeobachtungszeitraum (d. h. vom 1. Januar des ersten Jahres des Vorbeobachtungszeitraumes bis zum 31. Dezember des zweiten Jahres des Vorbeobachtungszeitraumes)
- Mindestalter von 18 Jahren zum 1. Januar des jeweiligen Analysejahres

Diese Einschlusskriterien wurden für jedes Analysejahr separat überprüft.

Grundlagen der Analyse

Die Kassendatenanalyse wurde in zwei Module unterteilt. Modul A beinhaltet die Epidemiologie der Psoriasis (inkl. einzelner Formen der Psoriasis) sowie die demographischen und klinischen Charakteristika der Patient:innen. Zudem wurden in diesem Modul für das Analysejahr 2020 die beiden vom G-BA definierten Populationsgrößen der Teilanwendungsgebiete A und B untersucht. In Modul B wurde die Therapie der Psoriasis anhand einer retrospektiven Analyse untersucht.

Die Analyse innerhalb des Moduls A wurde als Querschnittsanalyse auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank durchgeführt. Der zugrundeliegende Datensatz beinhaltet die Jahre 2013 bis 2020, während der Analysezeitraum zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz die Jahre 2015 bis 2020 umfasste. Das jeweilige Jahr des Analysezeitraums, in dem die Prävalenz und Inzidenz berechnet wurde, wurde als Analysejahr definiert.

Die Berechnung der Inzidenz (als kumulative Inzidenz) erfolgte aufgrund der Berücksichtigung eines diagnosefreien Vorbeobachtungszeitraums von zwei Kalenderjahren vor dem jeweiligen Analysejahr für die Jahre 2015 bis 2020. Die Datenjahre 2013 und 2014 dienten demnach ausschließlich als passive Datenjahre zur Validierung der Versichertenzeit und des diagnosefreien Vorbeobachtungszeitraums. Die Prävalenz der Psoriasis wurde ebenfalls für die einzelnen Jahre 2015 bis 2020 berechnet.

Für die Betrachtung der Patient:innen mit einer erstmaligen systemischen Therapie mit Biologika oder Apremilast wurden alle prävalenten Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis aus dem Analysejahr 2020 herangezogen und hinsichtlich ihrer vorherigen Therapie (vorangegangene Systemtherapie vs. keine vorangegangene Systemtherapie) bis einschließlich der Studienjahre 2019 und 2018 untersucht.

Anzahl der Patient:innen in der GKV und der deutschen Gesamtbevölkerung

Die Bestimmung der Anzahl von GKV-Patient:innen in der Zielpopulation von Deucravacitinib sowie die Anzahl der Patient:innen in der deutschen Gesamtbevölkerung wurde in sechs

Schritten vorgenommen, die in Abschnitt 3.2.4 unter Nennung der verwendeten Quellen ausführlich erläutert sind.

Die Populationsgröße der GKV wurde über die Gesundheitsberichterstattung des Bundes auf www.gbe-bund.de recherchiert. Die für die Hochrechnung benötigte deutsche Gesamtpopulation basiert auf Angaben des Statistischen Bundesamts [88].

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. Rendon A, Schakel K (2019): Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*; 20(6):1475.
2. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE (2005): Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*; 64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii4-5.
3. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J (2009): Psoriasis. *N Engl J Med*; 361(5):496-509.
4. Rajguru JP, Maya D, Kumar D, Suri P, Bhardwaj S, Patel ND (2020): Update on psoriasis: A review. *J Family Med Prim Care*; 9(1):20-4.
5. Iskandar IYK, Parisi R, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Global Psoriasis A (2021): Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender. *Br J Dermatol*; 184(2):243-58.
6. Trettel A, Spehr C, Körber A, Augustin M (2017): The impact of age on psoriasis health care in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 31(5):870-5.
7. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM, Identification, Management of P, et al. (2013): Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*; 133(2):377-85.
8. Schäfer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M (2011): Epidemiology of psoriasis in Germany-analysis of secondary health insurance data. (Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland - Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung). *Gesundheitswesen*; 73(5):308-13.
9. World Health Organization. Global report on Psoriasis. 2016.
10. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R (2021): Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *The Lancet*; 397(10275):754-66.
11. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG (2017): Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*; 140(3):645-53.
12. Jenerowicz D, Kaznowska J, Bartkiewicz P, Sadowska-Przytocka A, Szymkowiak M, Adamski Z, et al. (2021): Contemporary treatment patterns in plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *Adv Dermatol Allergol*; 38(1):80-4.
13. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. (2011): Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*; 303(1):1-10.
14. Armstrong AW, Koning JW, Rowse S, Tan H, Mamolo C, Kaur M (2017): Under-Treatment of Patients with Moderate to Severe Psoriasis in the United States: Analysis of Medication Usage with Health Plan Data. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 7(1):97-109.

15. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG (2018): Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol*; 201(6):1605-13.
16. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG (2014): Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*; 32:227-55.
17. Nogueira M, Puig L, Torres T (2020): JAK Inhibitors for Treatment of Psoriasis: Focus on Selective TYK2 Inhibitors. *Drugs*; 80(4):341-52.
18. Hugh JM, Weinberg JM (2018): Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*; 102(5s):6-12.
19. Alwan W, Nestle FO (2015): Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*; 33(5 Suppl 93):S2-6.
20. Mahil SK, Capon F, Barker JN (2016): Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*; 38(1):11-27.
21. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO (2009): The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*; 129(6):1339-50.
22. Ten Bergen LL, Petrovic A, Aarebrot AK, Appel S (2020): Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis. *Scand J Immunol*; 92(4):e12945.
23. Mosca M, Hong J, Haderl E, Brownstone N, Bhutani T, Liao W (2021): Scalp Psoriasis: A Literature Review of Effective Therapies and Updated Recommendations for Practical Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 11(3):769-97.
24. Pasch MC (2016): Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs*; 76(6):675-705.
25. Chung J, Callis Duffin K, Takeshita J, Shin DB, Krueger GG, Robertson AD, et al. (2014): Palmoplantar psoriasis is associated with greater impairment of health-related quality of life compared with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 71(4):623-32.
26. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. (2017): Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*; 76(3):377-90.
27. Dauden E, Castaneda S, Suarez C, Garcia-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. (2013): Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 27(11):1387-404.
28. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M (2010): Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*; 90(2):147-51.
29. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. (2017): Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol*; 76(3):393-403.
30. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. (2007): The Risk of Mortality in Patients With Psoriasis: Results From a Population-Based Study. *Archives of Dermatology*; 143(12):1493-9.
31. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csorgo Z, Boonen H, et al. (2020): EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34(11):2461-98.
32. Fredriksson T, Pettersson U (1978): Severe Psoriasis – Oral Therapy with a New Retinoid. *Dermatologica*; 157(4):238-44.

33. Feldman SR, Krueger GG (2005): Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*; 64 Suppl 2:ii65-8; discussion ii9-73.
34. Callis Duffin K, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Mallbris L, Mamolo C (2019): A multi-item Physician Global Assessment scale to assess psoriasis disease severity: validation based on four phase III tofacitinib studies. *BMC Dermatol*; 19(1):8.
35. Long CC, Finlay AY, Averill RW (1992): The Rule of Hand: 4 Hand Areas=2 FTU=1 g. *Archives of Dermatology*; 128(8):1129-30.
36. Rossiter ND, Chapman P, Haywood IA (1996): How big is a hand? *Burns*; 22(3):230-1.
37. Finlay AY, Khan GK (1994): Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*; 19(3):210-6.
38. Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke W, Härle P, Klaus J, et al. (2021): Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 1: Therapieempfehlungen und Monitoring. – Teil 2: Therapiemonitoring, besondere klinische Situationen und Vorliegen von Komorbidität. [Zugriff: 13.03.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0011_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2021-07-verlaengert.pdf.
39. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, et al. (2015): Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*; 231(1):35-40.
40. Guillet C, Seeli C, Nina M, Maul LV, Maul JT (2022): The impact of gender and sex in psoriasis: What to be aware of when treating women with psoriasis. *Int J Womens Dermatol*; 8(2):e010.
41. Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, Inoko H (2012): Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *The Journal of Dermatology*; 39(3):231-41.
42. Di Cesare A, Bianchi C, Pescitelli L, Ricceri F, Rosi E, Pimpinelli N, et al. (2019): Risk of acute infections in psoriatic patients during biologic therapies is linked to gender. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 33(10):e362-e4.
43. Hernandez-Fernandez CP, Carretero G, Rivera R, Ferrandiz C, Dauden E, de Cueva P, et al. (2021): Effect of Sex in Systemic Psoriasis Therapy: Differences in Prescription, Effectiveness and Safety in the BIOBADADERM Prospective Cohort. *Acta Derm Venereol*; 101(1):adv00354.
44. Blome C, Gosau R, Radtke MA, Reich K, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. (2016): Patient-relevant treatment goals in psoriasis. *Arch Dermatol Res*; 308(2):69-78.
45. Dermapharm AG (2011): Acicutan® 10 mg Hartkapseln, 25 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. Novartis Pharma GmbH (1997): Immunosporin®; Fachinformation. Stand: Dezember 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Biogen GmbH (1994): Fumaderm® initial; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. Almirall Hermal GmbH (2017): Skilarence® 30 mg/120 mg magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. Ratiopharm GmbH (2019): MTX-ratiopharm®; Fachinformation. Stand: Dezember 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

50. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2003): Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
51. UCB Pharma GmbH (2009): Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. Pfizer Pharma GmbH (2000): Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Nov 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. MSD Sharp & Dohme GmbH (1999): Remicade® (Infliximab); Fachinformation. Stand: Februar 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. Janssen-Cilag International NV (2009): Stelara® 45 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: November 2022 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
55. LEO Pharma A/S (2017): Kyntheum® (Brodalumab); Fachinformation. Stand: April 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. Lilly Deutschland GmbH (2016): Taltz® (Ixekizumab); Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
57. Novartis Pharma GmbH (2015): Cosentyx® 150 mg / - 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
58. UCB Pharma GmbH (2021): Bimzelx®160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Dez 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
59. Janssen-Cilag International NV (2017): Tremfya® (Guselkumab); Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
60. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Januar 2023 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
61. Amirall Hermal GmbH (2018): Ilumetri 100 mg/- 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
62. Amgen Europe B. V (2015): Otezla® (Apremilast); Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
63. Singh RK, Lee KM, Jose MV, Nakamura M, Ucmak D, Farahnik B, et al. (2016): The Patient's Guide to Psoriasis Treatment. Part 1: UVB Phototherapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 6(3):307-13.
64. Farahnik B, Nakamura M, Singh RK, Abrouk M, Zhu TH, Lee KM, et al. (2016): The Patient's Guide to Psoriasis Treatment. Part 2: PUVA Phototherapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 6(3):315-24.
65. Zhang P, Wu MX (2018): A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci*; 33(1):173-80.
66. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) (2006): Balneo-phototherapy: Executive summary of final report N04-04, Version 1.0. [Zugriff: 13.03.2023]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84168/>.
67. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csorgo Z, Boonen H, et al. (2021): EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2:

- specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 35(2):281-317.
68. Celltrion Healthcare Hungary Kft. (2019): Remsima® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Dezember 2022 [Zugriff: 23.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
69. von Kiedrowski R, Dirschka T, Kurzen H, Ostendorf R, Petering H, Reinhold H, et al. (2016): Praxisnaher Behandlungspfad Psoriasis vulgaris. *Onkoderm eV*;
70. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L (2017): Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*; 66(2):199-209.
71. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG (2013): Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. *JAMA dermatology*; 149(10):1180-5.
72. Novartis Pharma GmbH (1993): Sandimmun® Optoral 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: Dezember 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
73. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (2011): Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
74. Janssen-Cilag GmbH (2014): Ustekinumab: Auftreten einer exfoliativen Dermatitis (Erythrodermie) und Exfoliation der Haut.
75. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, et al. (2014): Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal*; 26(9):2016-29.
76. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. (2019): Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 80(4):1029-72.
77. Kim WB, Marinas JE, Qiang J, Shahbaz A, Greaves S, Yeung J (2015): Adverse events resulting in withdrawal of biologic therapy for psoriasis in real-world clinical practice: A Canadian multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol*; 73(2):237-41.
78. Lebwohl M, Langley RG, Paul C, Puig L, Reich K, van de Kerkhof P, et al. (2022): Evolution of Patient Perceptions of Psoriatic Disease: Results from the Understanding Psoriatic Disease Leveraging Insights for Treatment (UPLIFT) Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 12(1):61-78.
79. Padda IS BR, Parmar M., (2022): Apremilast. [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572078/>.
80. Papp K, Gordon K, Thaci D, Morita A, Gooderham M, Foley P, et al. (2018): Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis. *N Engl J Med*; 379(14):1313-21.
81. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Bfarm) (2023): Januskinase-Inhibitoren: Behandlung von Entzündungskrankheiten. [Zugriff: 23.02.2023]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_S_TP/g-l/januskinase.html.
82. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2023): Sotyktu®; Fachinformation. Stand: März 2023 [Zugriff: 13.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
83. Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (InGef) (2022): Routinedatenanalyse zur Untersuchung der Epidemiologie und Versorgungsrealität von Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (PsO) in Deutschland.

84. Andersohn F, Walker J (2016): Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*; 25(1):106-9.
85. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) (2023): Methoden. [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <https://www.ingef.de/gesundheitsforschung/methoden/>.
86. Hoffmann W, Latza U, Baumeister SE, Brunger M, Buttmann-Schweiger N, Hardt J, et al. (2019): Guidelines and recommendations for ensuring Good Epidemiological Practice (GEP): a guideline developed by the German Society for Epidemiology. *Eur J Epidemiol*; 34(3):301-17.
87. Swart E, Gothe H, Geyer S, Jaunzeme J, Maier B, Grobe TG, et al. (2015): Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen. *Gesundheitswesen*; 77:120-6.
88. Statistisches Bundesamt (2022): Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Altersgruppen. [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>.
89. Holstiege J, Akmatov M, Steffen A, Bätzing J (2020): Diagnoseprävalenz der Hypertonie in der vertragsärztlichen Versorgung - aktuelle deutschlandweite Kennzahlen. [Zugriff: 13.03.2023]. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=107>.
90. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021): Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe. [Zugriff: 23.02.2023]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=50449531&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=249&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risankizumab. [Zugriff: 13.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6142/2019-11-22_AM-RL-XII_Risankizumab_D-453_TrG.pdf.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Bimekizumab (Plaque-Psoriasis). [Zugriff: 13.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8322/2022-03-03_AM-RL-XII_Bimekizumab_D-719_TrG.pdf.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Apremilast. [Zugriff: 13.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3307/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_TrG_2015-11-25.pdf.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. [Zugriff: 13.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.

95. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-216 Deucravacitinib zur Behandlung der Plaque-Psoriasis.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Deucravacitinib				
Deucravacitinib (Sotyktu®) Filmtablette	Teilanwendungsgebiet A + B	Kontinuierlich 1 x täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab (bspw. Humira®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A + B	Kontinuierlich 1 x alle 2 Wochen	26,1	1
Guselkumab (Tremfya®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A + B	Kontinuierlich 1 x alle 8 Wochen	6,5	1
Ixekizumab (Taltz®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A + B	Kontinuierlich 1 x alle 4 Wochen	13	1
Secukinumab (Cosentyx®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A + B	Kontinuierlich 1 x jeden Monat	12	1
Apremilast (Otezla®) Filmtablette	Teilanwendungsgebiet A + B	Kontinuierlich 2 x täglich	365	1
Brodalumab (Kyntheum®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	Kontinuierlich 1 x alle 2 Wochen	26,1	1
Infliximab (bspw. Remsima®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	Kontinuierlich 1 x alle 2 Wochen	26,1	1
Ustekinumab (Stelara®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	Kontinuierlich 1 x alle 12 Wochen	4,3	1
Risankizumab (Skyrizi™) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	Kontinuierlich 1 x alle 12 Wochen	4,3	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Tabelle 3-21 stellt den Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Deucravacitinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapien bei Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, dar. Die Informationen wurden den aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel entnommen.

Die Anzahl der Behandlungstage wird rechnerisch auf ein Jahr (365 Tage) standardisiert. Mit Ausnahme von Deucravacitinib sind für alle anderen Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie laut Fachinformation initiale Induktionsschema vorgesehen. Für diese Arzneimittel erhöht sich dadurch teils die Anzahl der Behandlungstage im ersten Behandlungsjahr. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des G-BA bleiben diese initialen Induktionsschemata jedoch unberücksichtigt, da es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt [1-3]. Die angegebenen Behandlungstage des zu bewertenden Arzneimittels Deucravacitinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen somit denen einer Dauertherapie ohne Induktionsphasen.

Ergänzend zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt durch den G-BA im Beratungsgespräch vom 08.09.2021 [4], sieht BMS zusätzlich Apremilast für beide Teilanwendungsgebiete als Teil der zVT.

Zu bewertendes Arzneimittel

Deucravacitinib (Sotyktu[®])

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Deucravacitinib für Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, einmal täglich mit einer Erhaltungsdosis von 6 mg oral, als kontinuierliche Therapie [5]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adalimumab (bspw. Humira[®])

Adalimumab wird angewendet bei Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [6]. Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit 40 mg Adalimumab subkutan jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis [6]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich für die Erhaltungstherapie somit 26,1 Behandlungen (=365 Tage / 14 Tage) und 26,1 Behandlungstage (=26,1 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

Guselkumab (Tremfya[®])

Guselkumab wird angewendet bei Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [7]. Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Guselkumab subkutan in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 100 mg alle 8 Wochen [7]. Bezogen auf ein Jahr

ergeben sich für die Erhaltungstherapie somit 6,5 Behandlungen (=365 Tage / 56 Tage) und 6,5 Behandlungstage (=6,5 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

Ixekizumab (Taltz®)

Ixekizumab wird angewendet bei der Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [8]. Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Ixekizumab subkutan in den Wochen 0, 2, 4, 6, 8, 10 und 12, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 80 mg alle 4 Wochen [8]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich für die Erhaltungstherapie somit 13 Behandlungen (=365 Tage / 28 Tage) und 13 Behandlungstage (=13 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

Secukinumab (Cosentyx®)

Secukinumab wird angewendet bei Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [9]. Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Secukinumab subkutan in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von einer monatlichen Erhaltungsdosis von 300 mg [9]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich für die Erhaltungstherapie somit 12 Behandlungen (=1 x pro Monat über 12 Monate) und 12 Behandlungstage (=12 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

Apremilast (Otezla®)

Apremilast wird angewendet bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patient:innen, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben [10]. Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Apremilast nach initialem Titrationsschema zweimal täglich mit 30 mg oral [10]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich für die Erhaltungstherapie somit 365 Behandlungstage.

Brodalumab (Kyntheum®)

Brodalumab wird angewendet bei Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt [11]. Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Brodalumab subkutan in den Wochen 0, 1 und 2, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 210 mg alle 2 Wochen [11]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich für die Erhaltungstherapie somit 26,1 Behandlungen (=365 Tage / 14 Tage) und 26,1 Behandlungstage (=26,1 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

Infliximab (bspw. Remsima®)

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen plus UV-A (PUVA), nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird [12]. Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Infliximab intravenös in den Wochen 0, 2 und 6, gefolgt von einer Erhaltungstherapie 5 mg/kg alle 8 Wochen

(Infusionslösung) bzw. mit 120 mg alle 2 Wochen (subkutane Injektionslösung) [12]. Die subkutane Injektionslösung soll als Erhaltungstherapie 4 Wochen nach der letzten Verabreichung von zwei intravenösen Infusionen (5 mg/kg im Abstand von 2 Wochen) eingeleitet werden. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich für die Erhaltungstherapie mit der subkutanen Formulierung somit 26,1 Behandlungen (=365 Tage / 14 Tage) und 26,1 Behandlungstage (=26,1 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

Ustekinumab (Stelara®)

Ustekinumab wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden [13]. Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Ustekinumab subkutan in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 45 mg alle 12 Wochen [13]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich für die Erhaltungstherapie somit 4,3 Behandlungen (=365 Tage / 84 Tage) und 4,3 Behandlungstage (=4,3 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

Risankizumab (Skyrizi™)

Risankizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [14]. Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Risankizumab subkutan in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 150 mg alle 12 Wochen [14]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich für die Erhaltungstherapie somit 4,3 Behandlungen (=365 Tage / 84 Tage) und 4,3 Behandlungstage (=4,3 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 3-21). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Deucravacitinib			
Deucravacitinib (Sotyktu®) Filmtablette	Teilanwendungsgebiet A+ B	Kontinuierlich 1 x täglich	365

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab (bspw. Humira®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+ B	Kontinuierlich 1 x alle 2 Wochen	26,1
Guselkumab (Tremfya®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+ B	Kontinuierlich 1 x alle 8 Wochen	6,5
Ixekizumab (Taltz®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+ B	Kontinuierlich 1 x alle 4 Wochen	13
Secukinumab (Cosentyx®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+ B	Kontinuierlich 1 x jeden Monat	12
Apremilast (Otezla®) Filmtablette	Teilanwendungsgebiet A+ B	Kontinuierlich 2 x täglich	365
Brodalumab (Kyntheum®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	Kontinuierlich 1 x alle 2 Wochen	26,1
Infliximab (bspw. Remsima®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	Kontinuierlich 1 x alle 2 Wochen	26,1
Ustekinumab (Stelara®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	Kontinuierlich 1 x alle 12 Wochen	4,3
Risankizumab (Skyrizi™) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	Kontinuierlich 1 x alle 12 Wochen	4,3
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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

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

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 3-23: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Deucravacitinib				
Deucravacitinib (Sotyktu [®]) Filmtablette	Teilanwendungsgebiet A+B	365	6 mg (\cong 1 Filmtablette à 6 mg)	2.190 mg (\cong 365 Filmtabletten à 6 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab (bspw. Humira [®]) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+B	26,1	40 mg (\cong 1 Injektionslösung à 40 mg)	1.044 mg (\cong 26,1 Injektionslösungen à 40 mg)
Guselkumab (Tremfya [®]) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+B	6,5	100 mg (\cong 1 Injektionslösung à 100 mg)	650 mg (\cong 6,5 Injektionslösungen à 100 mg)
Ixekizumab (Taltz [®]) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+B	13	80 mg (\cong 1 Injektionslösung à 80 mg)	1.040 mg (\cong 13 Injektionslösungen à 80 mg)
Secukinumab (Cosentyx [®]) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+B	12	300 mg (\cong 1 Injektionslösung à 300 mg)	3.600 mg (\cong 12 Injektionslösungen à 300 mg)
Apremilast (Otezla [®]) Filmtablette	Teilanwendungsgebiet A+B	365	60 mg (\cong 2-mal täglich 1 Filmtablette à 30 mg)	21.900 mg (\cong 730 Filmtabletten à 30 mg)
Brodalumab (Kyntheum [®]) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	26,1	210 mg (\cong 1 Injektionslösung à 210 mg)	5.481 mg (\cong 26,1 Injektionslösungen à 210 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Infliximab (bspw. Remsima®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	26,1	120 mg ($\hat{=}$ 1 Injektionslösung à 120 mg)	3132 mg ($\hat{=}$ 26,1 Injektionslösungen à 120 mg)
Ustekinumab (Stelara®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	4,3	45 mg ($\hat{=}$ 1 Injektionslösung à 45 mg)	193,5 mg ($\hat{=}$ 4,3 Injektionslösungen à 45 mg)
Risankizumab (Skyrizi™) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	4,3	150 mg ($\hat{=}$ 1 Injektionslösung à 150 mg)	645 mg ($\hat{=}$ 4,3 Injektionslösungen à 150 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Tabelle 3-23 notwendigen Angaben, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Wirkstoffe, basieren auf den entsprechenden Angaben in der jeweiligen Fachinformation und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in und Jahr in Tabelle 3-22.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird in Milligramm und Tabletten bzw. Anzahl an Injektions- bzw. Infusionslösungen angegeben.

Zu bewertendes Arzneimittel

Deucravacitinib (Sotyktu®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Deucravacitinib werden der Fachinformation von Sotyktu® entnommen [5].

Die empfohlene Dosierung von Deucravacitinib beträgt 6 mg oral einmal täglich je Behandlungstag. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.190 mg. Dies entspricht 365 Filmtabletten à 6 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adalimumab (bspw. Humira®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Adalimumab werden der Fachinformation von Humira® entnommen [6].

Die empfohlene Dosierung von Adalimumab in der Erhaltungstherapie beträgt 40 mg subkutan alle 2 Wochen. Bei 26,1 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch 1.044 mg (26,1 Injektionslösungen × 40 mg).

Guselkumab (Tremfya®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Guselkumab werden der Fachinformation von Tremfya® entnommen [7].

Die empfohlene Dosierung von Guselkumab in der Erhaltungstherapie beträgt 100 mg subkutan alle 8 Wochen. Bei 6,5 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch 650 mg (6,5 Injektionslösungen × 100 mg).

Ixekizumab (Taltz®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Ixekizumab werden der Fachinformation von Taltz® entnommen [8].

Die empfohlene Dosierung von Ixekizumab in der Erhaltungstherapie beträgt 80 mg subkutan alle 4 Wochen. Bei 13 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch 1.040 mg (13 Injektionslösungen × 80 mg).

Secukinumab (Cosentyx®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Secukinumab werden der Fachinformation von Cosentyx® entnommen [9].

Die empfohlene Dosierung von Secukinumab in der Erhaltungstherapie beträgt 300 mg subkutan jeden Monat. Bei 12 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.600 mg (12 Injektionslösungen × 300 mg).

Apremilast (Otezla®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Apremilast werden der Fachinformation von Otezla® entnommen [10]. Die empfohlene Dosierung von Apremilast in der Erhaltungstherapie beträgt 30 mg oral zweimal täglich. Bei 365 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21.900 mg (730 Filmtabletten × 30 mg).

Brodalumab (Kyntheum®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Brodalumab werden der Fachinformation von Kyntheum® entnommen [11]. Die empfohlene Dosierung von Brodalumab in der Erhaltungstherapie beträgt 210 mg subkutan alle 2 Wochen. Bei 26,1 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 5.481 mg (26,1 Injektionslösungen × 210 mg).

Infliximab (bspw. Remsima®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Infliximab werden der Fachinformation von Remsima® entnommen [12].

Die empfohlene Dosierung von Infliximab in der Erhaltungstherapie beträgt 120 mg alle 2 Wochen. Bei 26,1 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3132 mg (26,1 Injektionslösungen × 120 mg).

Ustekinumab (Stelara®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Ustekinumab werden der Fachinformation von Stelara® entnommen [13].

Die empfohlene Dosierung von Ustekinumab in der Erhaltungstherapie beträgt 45 mg subkutan alle 12 Wochen. Bei 4,3 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 193,5 mg (4,3 Injektionslösungen × 45 mg).

Risankizumab (Skyrizi™)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Risankizumab werden der Fachinformation von Skyrizi™ entnommen [14].

Die empfohlene Dosierung von Risankizumab in der Erhaltungstherapie beträgt 150 mg subkutan alle 12 Wochen. Bei 4,3 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 645 mg (4,3 Injektionslösungen × 150 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-24: 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
Deucravacitinib (Sotyktu®) Filmtablette	Sotyktu® 6 mg Filmtabletten 84 St 6 mg PZN: 1440780 AVP: 3.351,60 €	3.027,11 € [2,00 € ^a ; 322,49 € ^{b, c}]
Adalimumab (bspw. Humira®) Injektionslösung	Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze 6 St 40 mg PZN: 11515256 Festbetrag: 2.859,17 €	2.857,17 € [2,00 € ^a ; 0,00 €]
Guselkumab (Tremfya®) Injektionslösung	Tremfya® 100 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze 2 St 100 mg PZN: 16222553 AVP: 5.488,41 €	5.264,87 € [2,00 € ^a ; 221,54 € ^c]
Ixekizumab (Taltz®) Injektionslösung	Taltz® 80 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze 3 St 80 mg PZN: 12143437 AVP: 3.989,28 €	3.826,90 € [2,00 € ^a ; 160,38 € ^c]
Secukinumab (Cosentyx®) Injektionslösung	Cosentyx® 300 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze 3X1 St 300 mg PZN: 16507221 AVP: 4.653,99 €	4.464,49 € [2,00 € ^a ; 187,50 € ^c]
Apremilast (Otezla®) Filmtablette	Otezla® 30 mg Filmtabletten 168 St 30 mg PZN: 10991888 AVP: 2.760,95 €	2.494,28 € [2,00 € ^a ; 264,67 € ^{b, c}]
Brodalumab (Kyntheum®) Injektionslösung	Kyntheum® 210 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze 6 St 210 mg PZN: 13570704 AVP: 4.153,91 €	3.984,81 € [2,00 € ^a ; 167,10 € ^c]
Infliximab (bspw. Remsima®) Infusionslösung	Remsima® 120 mg Injektionslösung im Fertigpen 6 St 120 mg PZN: 16505653 AVP: 4.118,41 €	3.718,85 € [2,00 € ^a ; 397,56 € ^{b, c}]
Ustekinumab (Stelara®) Injektionslösung	Stelara® 45 mg Injektionslösung i.e. Fertigspr. 1 St 45 mg PZN: 06435986 AVP: 5.446,71 €	4.917,10 € [2,00 € ^a ; 527,61 € ^{b, c}]
Risankizumab (Skyrizi™) Injektionslösung	Skyrizi™ 150 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze 1 St 150 mg	4.206,75 € [2,00 € ^a ; 176,54 € ^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
Injektionslösung	PZN: 16902087 AVP: 4.385,29 €	
a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB c: Temporärer Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V		

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

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-24 genannten Präparate aller relevanten Therapien werden aus dem ABDA-Artikelstamm entnommen⁴. Die Preisabfragen hieraus erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.03.2023. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V 2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate
- Herstellerrabatt entsprechend § 130a Abs. 1 SGB V; ggf., in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V
- Temporärer Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

Bei festbetragsgeregelten Arzneimitteln entfallen gemäß § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V. Prinzipiell kann für festbetragsregulierte Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V ein Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers anfallen, sofern es sich um patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel handelt und der Rabatt nicht abgelöst ist.

Für den festbetragsregulierten Wirkstoff Adalimumab kommt ein solcher Abschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V nicht infrage, da kein wirkstoffgleiches Arzneimittel zugelassen ist.

⁴ Der ABDA-Artikelstamm liefert i. d. R. alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren weitgehend auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDATA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Produkten der zweckmäßigen Vergleichstherapien berücksichtigt.

Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in der ABDA-Datenbank gelistete und im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb sind, nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung herangezogen, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist. Mit den in Tabelle 3-24 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Im Folgenden werden die jährlichen Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien ermittelt, basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabelle 3-23 und den jeweiligen Kosten in Tabelle 3-24. Die Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen⁵. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Filmtabletten, Injektions- oder Infusionslösungen) pro Packung. Ein eventuell entstehender Verwurf wird berücksichtigt.

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben werden initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt. Mit Ausnahme von Deucravacitinib sind für alle anderen Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie laut Fachinformation initiale Induktionsschema vorgesehen. Für diese Arzneimittel (Ausnahme: Apremilast⁶) erhöht sich dadurch der Jahresdurchschnittsverbrauch und damit die Jahrestherapiekosten im ersten Behandlungsjahr. Beispielsweise erhöhen die Induktionsschemata von Adalimumab bzw. Ustekinumab die Kosten im ersten Therapiejahr um ca. 5% bzw. 40%.

⁵ Dargestellt ist die gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

⁶ Das Titrationsschema von Apremilast resultiert in einem geringeren Jahresdurchschnittsverbrauch im ersten Behandlungsjahr. Dadurch sind die Jahrestherapiekosten im ersten Behandlungsjahr um ca. 1% geringer als die der Folgejahre.

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

Tabelle 3-25: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in ^b	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr ^c
Zu bewertendes Arzneimittel: Deucravacitinib				
Deucravacitinib (Sotyktu [®]) Filmtablette	Sotyktu [®] 6 mg 84 St PZN: 1440780 AVP: 3.351,60 €	3.027,11 €	365 Filmtabletten (4,35 Packungen)	13.153,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab (bspw. Humira [®]) Injektionslösung	Humira [®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspr. 6 St 40 mg PZN: 11515256 Festbetrag: 2.859,17 €	2.857,17 €	26,1 Injektionslösungen (4,35 Packungen)	12.428,69 €
Guselkumab (Tremfya [®]) Injektionslösung	Tremfya [®] 100 mg Injektionslösung i.e.Fertigspritze 2 St 100 mg PZN: 16222553 AVP: 5.563,83 €	5.264,87 €	6,5 Injektionslösungen (3,25 Packungen)	17.110,83 €
Ixekizumab (Taltz [®]) Injektionslösung	Taltz [®] 80 mg Injektionslösung i.e.Fertigspritze 3 St 80 mg PZN: 12143437 AVP: 3.989,28 €	3.826,90 €	13 Injektionslösungen (4,3 Packungen)	16.583,23 €
Secukinumab (Cosentyx [®]) Injektionslösung	Cosentyx [®] 300 mg Injektionslösung i.e.Fertigspritze 3X1 St 300 mg PZN: 16507221 AVP: 4.653,99 €	4.464,49 €	12 Injektionslösungen (4 Packungen)	17.857,96 €
Apremilast (Otezla [®]) Filmtablette	Otezla [®] 30 mg Filmtabletten 168 St 30 mg PZN: 10991888 AVP: 2.494,28 €	2.494,28 €	730 Filmtabletten (4,35 Packungen)	10.838,24€
Brodalumab (Kyntheum [®]) Injektionslösung	Kyntheum [®] 210 mg Injektionslösung i.e.Fertigspritze 6 St 210 mg PZN: 13570704 AVP: 4.153,91 €	3.984,81	26,1 Injektionslösungen (4,35 Packungen)	17.333,92 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in ^b	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr ^c
Infliximab (bspw. Remsima [®]) Injektionslösung	Remsima [®] 120 mg Injektionslösung im Fertigpen 6 St 120 mg PZN: 16505653 AVP: 4.118,41 €	3.718,85 €	26,1 Injektionslösungen (4,35 Packungen)	16.177,00 €
Ustekinumab (Stelara [®]) Injektionslösung	Stelara [®] 45 mg Injektionslösung i.e.Fertigspr. 1 St 45 mg PZN: 6435986 AVP: 5.284,67 €	4.917,10 €	4,3 Injektionslösungen (4,3 Packungen)	21.143,53 €
Risankizumab (Skyrizi [™]) Injektionslösung	Skyrizi [™] 150 mg Injektionslösung i.e.Fertigspritze 1 St 150 mg PZN: 16902087 AVP: 4.385,29 €	4.206,75 €	4,3 Injektionslösungen (4,3 Packungen)	18.089,03 €
a: Vgl. Tabelle 3-24; b: Vgl. Tabelle 3-23; c: Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.				

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 3-26 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 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Deucravacitinib				
Deucravacitinib (Sotyktu®) Filmtablette	Teilanwendungsgebiet A+B	Nicht zutreffend.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab (bspw. Humira®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+B	Untersuchung auf Hepatitisinfektion	1	1
		Untersuchung auf Tuberkuloseinfektion	1	1
Guselkumab (Tremfya®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+B	Nicht zutreffend.		
Ixekizumab (Taltz®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+B	Nicht zutreffend.		
Secukinumab (Cosentyx®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+B	Nicht zutreffend.		
Apremilast (Otezla®) Filmtablette	Teilanwendungsgebiet A+B	Nicht zutreffend.		
Brodalumab (Kyntheum®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	Nicht zutreffend.		
Infliximab (bspw. Remsima®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	Untersuchung auf Hepatitisinfektion	1	1
		Untersuchung auf Tuberkuloseinfektion	1	1
Ustekinumab (Stelara®)	Teilanwendungsgebiet B	Untersuchung auf Tuberkuloseinfektion	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
Injektionslösung				
Risankizumab (Skyrizi™) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	Untersuchung auf Tuberkuloseinfektion	1	1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Im Folgenden werden die zusätzlichen GKV-Leistungen, die bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, näher ausgeführt. Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie bestehen.

Darüber hinaus sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten in Ansatz zu bringen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Unter Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen, sowie der Tragenden Gründe des G-BA-Beschlusses zu Bimekizumab, ergeben sich folgende zusätzliche GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie [3].

Laut Fachinformation von Humira®, Remsima®, Stelara® und Skyrizi™ müssen, sollen beziehungsweise sind alle Patient:innen vor Beginn der Behandlung mit Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab beziehungsweise Risankizumab auf eine aktive als auch inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektion zu testen [6, 12-14]. Zusätzlich müssen alle Patient:innen vor Beginn der Therapie mit Adalimumab und Infliximab auf eine Hepatitis(HBV)-Infektion untersucht werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-26 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 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
GOP 32670: Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma-Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	58,00 €
GOP 34241: Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	16,78 €
GOP 32781: Nachweis von HBsAg	5,50 €
GOP 32614: HBcAk	5,90 €
GOP 32617: HBsAk ^a	5,50 €
GOP 32823: Quantitative Bestimmung der Hepatitis C-Virus-RNA vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie ^b	89,50 €
<p>a: Nur abrechenbar, wenn HBsAG negativ und anti-HBc-Antikörper positiv</p> <p>b: Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleosidanaloga möglich.</p> <p>HBsAg: Hepatitis B-Oberflächenantigen</p> <p>HBcAk: Hepatitis B-core-Antikörper</p> <p>HBsAk: Hepatitis B-Oberflächen-Antikörper</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen wurden dem EBM Stand Quartal 1 2023 entnommen [15].

Bei einer Untersuchung auf eine Tuberkuloseinfektion kann sowohl die GOP-Ziffer 32670 (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma-Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG); 58,00 €), als auch die GOP-Ziffer 34241 (Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane; 16,78 €) anfallen. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA in seinen vorherigen Beschlüssen im Anwendungsgebiet [1-3].

Für die Untersuchung auf eine HBV-Infektion können die GOP-Ziffer 32781 (Nachweis von Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg); 5,50 €), als auch die GOP-Ziffer 32614 (Nachweis von HBc-Antikörper; 5,90 €) abgerechnet werden. Sollte der HBs-Antigen-Test negativ und anti-HBc-Antikörper positiv ausfallen, kann außerdem die GOP-Ziffer 32617 (Nachweis von HBs-Antikörper; 5,50 €) abgerechnet werden. Des Weiteren ist eine Abrechnung der GOP 32823 (Quantitative Bestimmung der Hepatitis C-Virus-RNA vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie; 89,50 €) vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleosidanaloga möglich. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA in seinen vorherigen Beschlüssen im Anwendungsgebiet [1-3].

Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-26 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-27 (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 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Deucravacitinib			
Deucravacitinib (Sotyktu®) Filmtablette	Teilanwendungsgebiet A + B	Nicht zutreffend.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab (bspw. Humira®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A + B	GOP 32670: Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma-Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	58,00 €
		GOP 34241: Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	16,78 €
		GOP 32781: HBsAg	5,50 €
		GOP 32617: HBsAk ^a	5,50 € ^a
		GOP 32614: HBcAk	5,90 €
		GOP 32823: Quantitative Bestimmung der Hepatitis C-Virus-RNA vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer	89,50 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
		spezifischen antiviralen Therapie ^b	
Guselkumab (Tremfya [®]) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A + B	Nicht zutreffend.	
Ixekizumab (Taltz [®]) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A + B	Nicht zutreffend.	
Secukinumab (Cosentyx [®]) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A + B	Nicht zutreffend.	
Apremilast (Otezla [®]) Filmtablette	Teilanwendungsgebiet A + B	Nicht zutreffend.	
Brodalumab (Kyntheum [®]) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	Nicht zutreffend.	
Infliximab (bspw. Remsima [®]) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	GOP 32670: Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma-Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	58,00 €
		GOP 34241: Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	16,78 €
		GOP 32781: HBsAg	5,50 €
		GOP 32617: HBsAk ^a	5,50 € ^a
		GOP 32614: HBcAk	5,90 €
		GOP 32823: Quantitative Bestimmung der Hepatitis C-Virus-RNA	89,50 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
		vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie ^b	
Ustekinumab (Stelara®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	GOP 32670: Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma-Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	58,00 €
		GOP 34241: Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	16,78 €
Risankizumab (Skyrizi™) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	GOP 32670: Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma-Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	58,00 €
		GOP 34241: Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	16,78 €
<p>a: Nur abrechenbar, wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv</p> <p>b: Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleosidanaloga möglich.</p> <p>HBsAg: Hepatitis B-Oberflächenantigen</p> <p>HBcAk: Hepatitis-B-core-Antikörper</p> <p>HBsAk: Hepatitis B-Oberflächen-Antikörper</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 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.

Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Deucravacitinib					
Deucravacitinib (Sotyktu®) Filmtablette	Teilanwendungsgebiet A+B	13.153,51 €	-	-	13.153,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab (bspw. Humira®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+B	12.428,69€	181,18 €	-	12.609,87 €
Guselkumab (Tremfya®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+B	17.110,83 €	-	-	17.110,83 €
Ixekizumab (Taltz®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+B	16.583,23 €	-	-	16.583,23 €
Secukinumab (Cosentyx®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet A+B	17.857,96 €	-	-	17.857,96 €
Apremilast (Otezla®) Filmtablette	Teilanwendungsgebiet A+B	10.838,24 €	-	-	10.838,24 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Brodalumab (Kyntheum®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	17.333,92 €	-	-	17.333,92 €
Infliximab (bspw. Remsima®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	16.177,00 €	181,18 €	-	16.358,18 €
Ustekinumab (Stelara®) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	21.143,53 €	74,78 €	-	21.218,31 €
Risankizumab (Skyrizi™) Injektionslösung	Teilanwendungsgebiet B	18.089,03 €	74,78 €	-	18.163,81 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.2 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.

Versorgungskontext

Deucravacitinib ist indiziert für erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [5]. Der G-BA unterteilt dieses Anwendungsgebiet in Patient:innen, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen (Teilanwendungsgebiet A) und Patient:innen die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Teilanwendungsgebiet B). Auf Basis der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Patientenzahlen sollen in diesem Abschnitt zu erwartende Versorgungsanteile für den Einsatz

von Deucravacitinib dargestellt werden. Da Deucravacitinib noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist, liegen noch keine konkreten Verordnungsdaten vor, sodass eine quantitative Aussage zu den Versorgungsanteilen schwierig ist. Nachfolgend wird daher qualitativ diskutiert, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebietes zu erwarten sind.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Deucravacitinib in den folgenden Fällen kontraindiziert [5]:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Klinisch relevante, aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose).

Von einem gehäuften Auftreten von Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff oder den in den Kontraindikationen beschriebenen Therapiesituationen ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht auszugehen, sodass durch diese Kontraindikationen keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit zu erwarten ist.

Therapieabbrüche

Für den deutschen Versorgungskontext stehen keine Daten zur Abschätzung der Therapieabbrüche zur Verfügung. In den Studien IM011046 und IM011047 wurden kaum Therapieabbrüche verzeichnet. Insgesamt brachen in der Studie IM011046 2,6 % der Patient:innen, die Deucravacitinib erhielten, die Therapie aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen ab. Bei Patient:innen, die Apremilast erhielten, beliefen sich die Therapieabbrüche auf 7,1 %. In der Studie IM011047 brachen 3,5 % der Patient:innen die Deucravacitinib- und 5,5 % die Apremilast-Therapie ab.

Aufgrund der geringen numerischen Bedeutung und der fehlenden Übertragbarkeit von der Studien- auf die Versorgungssituation ist dieser Aspekt zur Prognose der Versorgungsanteile von Deucravacitinib vernachlässigbar.

Patientenpräferenzen

In den vorliegenden Studien IM011046 und IM011047 wurden keine Patientenpräferenzen untersucht. Aufgrund dessen liegen keine Daten vor, aus denen sich Schlüsse über den Versorgungsanteil von Deucravacitinib ableiten lassen könnten. Da die Plaque-Psoriasis eine chronisch-entzündliche Erkrankung ist, erfordert sie meist eine lebenslange Therapie. Für die Versorgung der Patient:innen steht eine Vielzahl an therapeutischen Alternativen zu Verfügung.

Plaque-Psoriasis-Patient:innen stufen in einer Untersuchung die Heilung der Haut sowie eine schnelle Verbesserung der Haut als sehr wichtig ein (94,8/94,5 %) ebenso wie Vertrauen in die Therapie (93,0 %), Kontrolle über die Krankheit (92,3 %), eine klare Diagnose und Therapie (89,6 %). Hinzu kommen keine Angst vor einer Verschlimmerung der Krankheit zu haben (84,8 %), die Verringerung von Juckreiz (83,9 %), Brennen (70,6 %) und Schmerzen (60,6 %)

sowie das Erreichen eines normalen Alltags (78,4 %) und eine geringe Behandlungsbelastung (64,2-77,9 %) [16].

Im Anwendungsgebiet von Deucravacitinib sind vorrangig systemische, zielgerichtete Therapien maßgeblich. Aktuell stehen Patient:innen hauptsächlich Arzneimittel zur Verfügung, die eine Injektion erfordern (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab, Bimekizumab, Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab, Tildrakizumab, Ustekinumab). Lediglich Apremilast bietet die Möglichkeit einer oralen Gabe. Als zweite orale Therapie erhöht Deucravacitinib die Auswahl an einfachen, patientenfreundlichen Applikationsformen.

Anhand der in Modul 4 dargelegten Wirksamkeit der Therapie mit Deucravacitinib bei gleichzeitig unauffälligem Sicherheitsprofil und oraler Applikationsform ist nicht zu erwarten, dass sich die Anzahl der potenziell mit Deucravacitinib behandelten Patient:innen aufgrund der Patientenpräferenzen reduziert.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Plaque-Psoriasis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung mit genetischen Prädispositionen und autoimmunen pathogenen Merkmalen, die eine kontinuierliche Therapie erfordert [17, 18]. Die Therapie der Plaque-Psoriasis findet hauptsächlich ambulant statt. Durch die orale Anwendung von Deucravacitinib ist weder für die Initiierung oder im Verlauf der Therapie eine stationäre Behandlung notwendig. Aufgrund dessen ist davon auszugehen, dass Deucravacitinib vornehmlich im ambulanten Bereich angewendet werden wird.

Fazit

Deucravacitinib ist indiziert für erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [5]. Der G-BA unterteilt dieses Anwendungsgebiet in Patient:innen, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen (Teilanwendungsgebiet A) und Patient:innen die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Teilanwendungsgebiet B) [4]. Die in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Anzahl betroffener Patient:innen liegt für die GKV-Population im Teilanwendungsgebiet A bei 8.288 Patient:innen und für das Teilanwendungsgebiet B bei 19.118 Patient:innen. Für einen neuen Wirkstoff wie Deucravacitinib ist grundsätzlich kein hundertprozentiger Versorgungsanteil zu erwarten, vielmehr wird vermutlich in den ersten Monaten nach Markteintritt zunächst nur ein geringer Anteil erreicht. Die Marktdurchdringung eines neuen Arzneimittels ist eng mit der Bereitschaft der Ärzt:innen verzahnt, erste Patient:innen auf das Arzneimittel einzustellen und eigene positive Erfahrungen sowohl auf Arzt- als auch auf Patientenseite in der realen Praxis zu gewinnen. Dies gilt insbesondere für Neuzulassungen in einem Umfeld mit bereits langjährig etablierten Arzneimitteln, wie es für Deucravacitinib der Fall ist.

Im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis stehen den Patient:innen derzeit unterschiedliche Arzneimittel als Therapieoption zur Verfügung. Hierunter befinden sich die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab sowie die Interleukin-Inhibitoren Bimekizumab, Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab,

Risankizumab, Secukinumab, Tildrakizumab und Ustekinumab oder auch der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Apremilast sowie die konventionellen systemischen Therapien Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester (Dimethylfumarat oder weitere Fumarsäure-Derivate/Kombinationen) und Methotrexat.

Aufgrund der Vielzahl an Therapieoptionen ist zu erwarten, dass nur ein Teil der Patient:innen für die Behandlung mit Deucravacitinib zur Verfügung steht und eine vollständige Marktdurchdringung nicht eintreffen wird. Eine quantitative Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Deucravacitinib kann jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen werden.

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.

Aus den oben genannten Gründen lässt sich eine Abschätzung des Versorgungsanteils von Deucravacitinib nicht vornehmen, sodass sich keine Änderungen in der geschätzten Größe der Zielpopulation gemäß Abschnitt 3.2.4 ergeben. Eine Abschätzung zur Änderung der Jahrestherapiekosten ist daher ebenfalls nicht möglich.

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

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

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

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

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen hergeleitet worden.

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge aller relevanten Therapien werden aus dem ABDA-Artikelstamm entnommen. Die Preisabfrage hieraus erfolgte für alle medikamentösen Therapien am 15.03.2023. Die Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen wurden dem EBM, Stand Quartal 1 2023 [15] entnommen.

Alle für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft® Excel durchgeführt. Die Berechnung erfolgte ungerundet, wobei die Ergebnisse der einzelnen Berechnungsschritte zur besseren Darstellung im Dossier auf zwei Nachkommastellen gerundet werden. Die Excel-Tabelle ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt [19].

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Guselkumab. [Zugriff: 13.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4987/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_TrG.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risankizumab. [Zugriff: 13.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6142/2019-11-22_AM-RL-XII_Risankizumab_D-453_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Bimekizumab (Plaque-Psoriasis). [Zugriff: 13.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8322/2022-03-03_AM-RL-XII_Bimekizumab_D-719_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-216 Deucravacitinib zur Behandlung der Plaque-Psoriasis.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2023): Sotyktu®; Fachinformation. Stand: März 2023 [Zugriff: 13.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2023): Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

7. Janssen-Cilag International NV (2017): Tremfya® (Guselkumab); Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Lilly Deutschland GmbH (2016): Taltz® (Ixekizumab); Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Novartis Pharma GmbH (2015): Cosentyx® 150 mg / - 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Amgen Europe B. V (2015): Otezla® (Apremilast); Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. LEO Pharma A/S (2017): Kyntheum® (Brodalumab); Fachinformation. Stand: April 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Celltrion Healthcare Hungary Kft. (2019): Remsima® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Dezember 2022 [Zugriff: 23.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Janssen-Cilag International NV (2009): Stelara® 45 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: November 2022 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Januar 2023 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2023): Online-Version des EBM. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
16. Blome C, Gosau R, Radtke MA, Reich K, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. (2016): Patient-relevant treatment goals in psoriasis. Arch Dermatol Res; 308(2):69-78.
17. Rendon A, Schakel K (2019): Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci; 20(6):1475.
18. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE (2005): Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis; 64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii4-5.
19. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2023): Erläuternde bzw. ergänzende Excel-Tabelle zu den Angaben in Modul 3.3.

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.

Anwendungsgebiete

Sotyktu[®] wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Anleitung und Überwachung eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Psoriasis hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 6 mg zum Einnehmen einmal täglich. Wenn ein/eine Patient:in nach 24 Wochen keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen aufweist, sollte ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Das Ansprechen der Patient:innen auf die Behandlung sollte regelmäßig beurteilt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patient:innen

Bei älteren Patient:innen ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die klinische Erfahrung bei Patient:innen ≥ 75 Jahre ist sehr begrenzt und Deucravacitinib sollte in dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewandt werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patient:innen mit Nierenfunktionsstörung, einschließlich dialysepflichtiger Patient:innen mit terminaler Niereninsuffizienz (end-stage renal disease, ESRD), ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patient:innen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Deucravacitinib wird bei Patient:innen mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden und dürfen nicht zerstoßen, zerschnitten oder gekaut werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch bedeutsame aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

Deucravacitinib kann das Infektionsrisiko erhöhen.

Die Behandlung mit Deucravacitinib sollte bei Patient:innen mit jeglichen klinisch bedeutsamen aktiven Infektionen erst nach Abklingen oder angemessener Behandlung der Infektion eingeleitet werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Deucravacitinib bei Patient:innen mit chronischen Infektionen oder rezidivierenden Infektionen in der Vorgeschichte in Erwägung gezogen wird.

Mit Deucravacitinib behandelte Patient:innen sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Wenn bei einem/einer Patient:in eine klinisch bedeutsame Infektion auftritt oder der/die Patient:in auf die Standardtherapie nicht anspricht, sollte der/die Patient:in sorgfältig überwacht werden, und Deucravacitinib sollte erst nach Abklingen der Infektion gegeben werden.

Untersuchung auf Tuberkulose vor der Behandlung

Vor Einleitung der Behandlung mit Deucravacitinib sollten die Patient:innen auf Tuberkulose-Infektionen untersucht werden. Deucravacitinib darf Patient:innen mit aktiver TB nicht gegeben werden. Die Behandlung einer latenten TB sollte vor der Gabe von Deucravacitinib begonnen werden. Bei Patient:innen mit latenter oder aktiver TB in der Anamnese, bei denen kein angemessener Behandlungszyklus bestätigt werden kann, sollte vor der Einleitung der Deucravacitinib-Therapie eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden. Patient:innen, die Deucravacitinib erhalten, sollten auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden.

Bösartige Erkrankungen

In klinischen Studien zu Deucravacitinib wurden bösartige Erkrankungen, einschließlich Lymphome und nicht-melanozytärer Hautkrebs, beobachtet. Es liegen nur begrenzte klinische

Daten für die Beurteilung eines potenziellen Zusammenhangs zwischen der Exposition gegenüber Deucravacitinib und der Entstehung von bösartigen Erkrankungen vor. Derzeit werden Untersuchungen zur Langzeitsicherheit durchgeführt. Die Risiken und der Nutzen einer Deucravacitinib-Behandlung sollten vor Einleitung der Therapie bei Patient:innen abgewogen werden.

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE), venöse Thromboembolien und Lungenembolie (mögliches Risiko einer Hemmung der Januskinasen (JAK))

Es ist nicht bekannt, ob die Hemmung der Tyrosinkinase 2 möglicherweise mit den beobachteten oder potenziellen Nebenwirkungen einer JAK-Hemmung im Zusammenhang steht. Bei Patient:innen, die mit einem JAK-Inhibitor behandelt wurden, wurden im Vergleich zu Patient:innen, die mit Tumornekrosefaktor(TNF)-Blockern behandelt wurden, bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis ab einem Alter von 50 Jahren mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor höhere Raten der Gesamtmortalität, einschließlich plötzlicher kardiovaskulärer Tod, MACE, Thrombose allgemein, venöse Thromboembolien und Lungenembolie, beobachtet. In klinischen Studien mit Deucravacitinib wurde kein erhöhtes Risiko für MACE, venöse Thromboembolien und Lungenembolie beobachtet. Untersuchungen zur Langzeitsicherheit von Deucravacitinib werden derzeit noch durchgeführt. Die Risiken und der Nutzen einer Deucravacitinib-Behandlung sollten vor Einleitung der Therapie bei Patient:innen abgewogen werden.

Impfungen

Vor Einleitung der Therapie mit Deucravacitinib ist eine Vervollständigung aller altersangemessenen Impfungen gemäß den aktuellen Impfeempfehlungen zu erwägen. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen bei mit Deucravacitinib behandelten Patient:innen sollte vermieden werden. Das Ansprechen auf Lebend- oder Totimpfstoffe wurde nicht untersucht.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patient:innen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Klinische Studien deuten darauf hin, dass Deucravacitinib bei gleichzeitiger Verabreichung mit den folgenden anderen Arzneimitteln keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen aufweist und daher keine Dosisanpassungen notwendig sind.

Wirkung von Deucravacitinib auf andere Arzneimittel

Deucravacitinib hat keine bedeutsamen Auswirkungen auf die Plasmaexposition gegenüber Rosuvastatin (Substrat von BCRP und OATP), Methotrexat (Substrat von BCRP und renalen Transportern), Mycophenolat-Mofetil (Substrat von CES1 und CES2) oder oralen Kontrazeptiva (Norethisteronacetat und Ethinylestradiol).

Wirkung anderer Arzneimittel auf Deucravacitinib

Arzneimittel, die Inhibitoren oder Induktoren von CYP-Enzymen oder -Transportern sind, wie Ciclosporin (dualer Inhibitor von P-gp/Breast Cancer Resistance Protein [BCRP]), Fluvoxamin (starker CYP1A2-Inhibitor), Ritonavir (mittelstarker CYP1A2-Induktor), Diflunisal (UGT1A9-Inhibitor), Pyrimethamin (OCT1-Inhibitor), Famotidin (H₂-Rezeptor-Antagonist) oder Rabeprazol (Protonenpumpeninhibitor) haben keine bedeutsamen Auswirkungen auf die Deucravacitinib-Plasmaexposition.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Schwangerschaft***

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Deucravacitinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Deucravacitinib während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Deucravacitinib/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden Daten vom Tier zeigten, dass Deucravacitinib in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind durch das Stillen kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Deucravacitinib verzichtet werden soll/die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Deucravacitinib auf die Fertilität des Menschen wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien deuten nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität hin.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung sind Infektionen der oberen Atemwege (18,9 %), am häufigsten Nasopharyngitis. Das über einen längeren Zeitraum erfasste Sicherheitsprofil von Deucravacitinib war mit den vorangegangenen Erfahrungen vergleichbar und stimmte mit diesen überein.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Liste der Nebenwirkungen für Deucravacitinib stammt aus klinischen Studien zu Plaque-Psoriasis. Diese Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege ^a
	Häufig	Herpes simplex ^b
	Gelegentlich	Herpes zoster
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Mundulzerationen ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Akneiformer Ausschlag ^d Follikulitis
Untersuchungen	Häufig	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht

^a Infektionen der oberen Atemwege umfassen Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, Pharyngitis, Sinusitis, akute Sinusitis, Rhinitis, Tonsillitis, Peritonsillarabszess, Laryngitis, Tracheitis und Rhinotracheitis.

^b Herpes simplex umfasst oralen Herpes, Herpes simplex, genitalen Herpes und Herpesvirus-Infektion.

^c Mundulzerationen umfassen aphthöses Ulkus, Mundulzeration, Zungenulzeration und Stomatitis.

^d Akneiformer Ausschlag umfasst Akne, akneiforme Dermatitis, Hautausschlag, Rosazea, Pusteln, pustulösen Hautausschlag und Papeln

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In IM011046 und IM011047 traten in den ersten 16 Wochen bei 29,1 % der Patient:innen in der Deucravacitinib-Gruppe Infektionen auf (116,0 Ereignisse pro 100 Patient:innenjahre), verglichen mit 21,5 % der Patient:innen in der Placebogruppe (83,7 Ereignisse pro 100 Patient:innenjahre). Der Großteil der Infektionen war nicht schwerwiegend und leicht bis mittelschwer ausgeprägt und führte nicht zum Absetzen von Deucravacitinib. Die Inzidenz schwerwiegender Infektionen betrug in der Deucravacitinib-Gruppe 0,6 % (2,0 Ereignisse pro 100 Patient:innenjahre) und in der Placebogruppe 0,5 % (1,6 Ereignisse pro 100 Patient:innenjahre).

Die Infektionsrate in der Deucravacitinib-Gruppe stieg bis einschließlich Woche 52 nicht an (95,4 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Die Rate schwerwiegender Infektionen in der Deucravacitinib-Gruppe stieg bis einschließlich Woche 52 nicht an (1,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen an: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3 D-53175 Bonn Website: <http://www.bfarm.de>.

Überdosierung

Deucravacitinib wurde gesunden Proband:innen in Einzeldosen von bis 40 mg (> das 6-Fache der für den Menschen empfohlenen Dosis von 6 mg/Tag) und in mehreren Dosen von bis zu 24 mg/Tag (12 mg zweimal täglich) über einen Zeitraum von 14 Tagen verabreicht, ohne dass eine dosislimitierende Toxizität aufgetreten ist. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, Patient:innen auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten. Durch eine Dialyse wird Deucravacitinib nicht in wesentlichem Umfang aus dem systemischen Kreislauf entfernt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Im EPAR wird im Annex IIb „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und Gebrauch“ darauf hingewiesen, dass Deucravacitinib (Sotyktu®) der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [1].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Der EPAR von Deucravacitinib (Sotyktu®) enthält keinen Anhang IV.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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 in der Zusammenfassung des EPARs beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind nachfolgend tabellarisch beschrieben [1]:

Tabelle 3-30: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Wichtige potenzielle Risiken		
Schwere Infektionen	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Malignitäten	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation (Abschnitt 4.4); Gebrauchsinformation (Abschnitt 2) Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Keine
MACE	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation (Abschnitt 4.4); Gebrauchsinformation (Abschnitt 2) Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Keine
VTE (DVT/PE)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation (Abschnitt 4.4); Gebrauchsinformation (Abschnitt 2) Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Keine
Fehlende Informationen		
Verwendung in der Schwangerschaft und Laktation	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation (Abschnitt 4.6); Gebrauchsinformation (Abschnitt 2) Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Keine
Langfristige Sicherheit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Keine

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Deucravacitinib bekannt [1, 2].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zugrunde. Hierzu gehören insbesondere die Fachinformation und der EPAR einschließlich des darin enthaltenen Risk-Management-Plans.

Zur besseren Lesbarkeit wurden bei der Übernahme von Textpassagen aus den Quelldokumenten die Verweise auf andere Abschnitte innerhalb dieser Dokumente i. d. R. nicht übernommen.

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. European Medicines Agency (EMA) (2023): Assessment Report Deucravacitinib. [Zugriff: 13.04.2023]. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1718.htm>.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2023): Sotyktu®; Fachinformation. Stand: März 2023 [Zugriff: 13.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

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 3-31 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-31: 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	Untersuchung auf Tuberkuloseinfektion	„Vor Einleitung der Behandlung mit Deucravacitinib sollten die Patienten auf Tuberkulose (TB)-Infektionen untersucht werden.“	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand Mai 2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-31, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2023): Sotyktu®; Fachinformation. Stand: März 2023 [Zugriff: 13.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.