

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Apremilast (Otezla®)

Celgene GmbH

Modul 3A

Plaque-Psoriasis

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

Stand: 13.02.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	58
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	60
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	61
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	66
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	74
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	75
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	82
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	89
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	102
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	106
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	109
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	110
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	113
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	113
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	116
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	116
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	117
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	123
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	124
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	124

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Erscheinungsformen der Psoriasis (nach (Nast et al., 2011)).....	12
Tabelle 3-2: Klassifikation nach Schweregrad gemäß deutscher S3-Leitlinie (Mrowietz et al., 2011; Nast et al., 2011)	16
Tabelle 3-3: Beurteilung der Haut-Effloreszenzen nach Schweregrad der Rötung, der Schichtdicke und der Schuppung der jeweiligen Hautstellen (modifiziert nach Quelle: (DermNet, 2014))	17
Tabelle 3-4: ICD-10-Codes der Psoriasis (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, 2014).....	38
Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in 2012 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (unterer und oberer Wert) - Schritt 1	42
Tabelle 3-6: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in 2012 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (unterer und oberer Wert) - Schritt 1-2....	44
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in 2012 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (unterer und oberer Wert) - Schritt 1-3....	46
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in 2012 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (untere und obere Grenze) - Schritt 1-4...	49
Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in 2012 und 2015 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (untere und obere Grenze) - Schritt 1-5	53
Tabelle 3-10: Jahresprävalenzraten für die Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre aus Schritt 3 (Zugrundeliegende ICD-Codes: L40.- abzüglich L40.5)	56
Tabelle 3-11: Darstellung der Prävalenzentwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2012 bis 2015	57
Tabelle 3-12: Voraussage der Prävalenzentwicklung in der Zielpopulation in den Jahren 2015 bis 2020	58
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in 2015	59
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	60
Tabelle 3-15: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Literaturrecherche.....	65
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	90
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	96
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	97
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	103
Tabelle 3-24: Darstellung der Jahrestherapiekosten im Vergleich	106
Tabelle 3-25: Dosistitrationsschema	113
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche Aktivitäten) (Celgene Europe Limited, 2014).....	117
Tabelle 3-27: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Studien / Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung	121
Tabelle 3-28: Übersicht über abgeschlossene Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung	123

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Überblick über die physische (A) und psychische (B) Beeinträchtigung durch Psoriasis im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen	14
Abbildung 3-2: Behandlungsalgorithmus gemäß aktueller deutscher und europäischer Behandlungsleitlinien.....	18
Abbildung 3-3: Übersicht über die Therapieoptionen bei Plaque-Psoriasis	19
Abbildung 3-4: Selbstempfundene Krankheitsschwere	25
Abbildung 3-5: Grafische Illustration der fünf Schritte zur Herleitung der Zielpopulation	34
Abbildung 3-6: Alters- und Geschlechtsverteilung in der Forschungsdatenbank der Gesundheitsforen Leipzig im Vergleich zu den BVA-Daten über alle GKV-Versicherten in 2011.....	37
Abbildung 3-7: Verteilung ambulanter Diagnosen gemäß ICD-10-Kodierung in der Forschungsdatenbank der Gesundheitsforen Leipzig im Vergleich zu den BVA-Daten über alle GKV-Versicherten in 2011	37
Abbildung 3-8: Alters- und Geschlechtsverteilung Plaque-Psoriasis in 2012.....	54
Abbildung 3-9: Alters- und Geschlechtsverteilung in der Zielpopulation.....	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	anti-drug-antibody
AM	vormittags (<i>lat. ante meridiem</i>)
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens
ATC-Index	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Index
BID	zweimal täglich (<i>lat. bis in die</i>)
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
BVA	Bundesversicherungsamt
BVDD	Berufsverband der Deutschen Dermatologen
CVderm	Competenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEK	Gmünder Ersatzkasse
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Revision
IGES	Institut für Gesundheits- und Sozialforschung
IL	Interleukin
IU	International Unit
IVDP	Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall

KW	Kalenderwoche
MCS	mentale Summenskala (Mental Component Summary Score) des SF-36
MAPP	Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
MTX	Methotrexat
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NHWS	National Health and Wellness Survey
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCS	körperliche Summenskala (Physical Component Summary Score) des SF-36
PM	nachmittags (<i>lat. post meridiem</i>)
PR	Prävalenzrate
RMP	Risk-Management-Plan
PUVA	Psoralen in Kombination mit UVA-Licht
scPGA	Scalp Physician Global Assessment
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
Th-Zelle	T-Helferzelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
UVA	Ultraviolett A
UVB	Ultraviolett B
VAS	Visual Analogscale
WHO	World Health Organisation
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Apremilast (Otezla[®]) ist zugelassen für die 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 (Celgene Europe Limited, 2015).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für dieses Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 26. Februar 2014 fand unter der Vorgangsnummer 2014-B-006 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung mit dem G-BA zur Festlegung der zVT statt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a). Im Rahmen dieser Beratungsanforderung 2014-B-006 hat der G-BA die zVT für die „Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt“, wie folgt bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b):

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab.

Dieser Festlegung zur zVT wird im vorliegenden Dossier gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl

der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Außer der zitierten Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2014-B-006 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a) und der schriftlichen Bestätigung der zVT durch den G-BA im Rahmen der gleichen Beratungsanforderung (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b) samt den im 1. Beratungsantrag bereits verwendeten Quellen und Informationen wurden keine weiteren Quellen herangezogen.

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] Celgene Europe Limited. 2015. Fachinformation Otezla[®] 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2015.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-006 Plaque-Psoriasis. 26.02.2014.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014b. Schriftliche Bestätigung der zVT zur Beratungsanforderung 2014-B-005/006 Psoriasis Arthritis und Plaque-Psoriasis; Schreiben vom 16.09.2014.

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.

Die Schuppenflechte (Psoriasis) ist eine nicht ansteckende, chronisch verlaufende, systemische Autoimmunerkrankung (Robert-Koch-Institut, 2002; Nast et al., 2011). Die Prävalenz der Psoriasis liegt in Deutschland bei 2-3%; etwa zwei Millionen Menschen sind davon betroffen (Robert-Koch-Institut, 2002). Dabei gibt es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede, und die Erkrankung tritt grundsätzlich in allen Altersklassen auf (Robert-Koch-Institut, 2002; Wozel und Aringer, 2008). Eine Auswertung deutscher Krankenkassendaten zeigt die höchste altersspezifische Prävalenz in der Altersgruppe zwischen 55 und 75 Jahren (Augustin et al., 2010). Nach dem klinischen Erscheinungsbild unterscheidet man verschiedene Formen der Psoriasis (siehe Tabelle 3-1), deren häufigste die gewöhnliche Schuppenflechte (*Psoriasis vulgaris*) ist, welche auch als Plaque-Psoriasis bezeichnet wird (Robert-Koch-Institut, 2002; Nast et al., 2011).

An Plaque-Psoriasis sind etwa 85% der Psoriasis-Patienten erkrankt (Robert-Koch-Institut, 2002; Nast et al., 2008; Nast et al., 2011), wobei einer internetgestützten Gesundheitsstudie mit 15.000 Befragten in Deutschland zufolge 28% von ihnen an einer mittelschweren bis schweren Form leiden (Augustin et al., 2011a). Epidemiologische Studien in dermatologischen Fachpraxen und Zentren / Kliniken kommen zu einem weitaus höheren Anteil von 39% bis 49% (Augustin et al., 2008a; Augustin et al., 2008b; Nast et al., 2008; Jacobi et al., 2013), da in der fachärztlichen Versorgung tendenziell schwerere Krankheitsverläufe als in der hausärztlichen Versorgung therapiert werden (siehe ausführlich Abschnitt 3.2.3).

Die Psoriasis verursacht deutliche Einbußen bezüglich der Lebensqualität, wenn sie nicht adäquat behandelt wird, wobei die Beeinträchtigungen kumulativ wirken (Kimball et al., 2010; Nast et al., 2011). Für die Betroffenen besteht durch die offen sichtbaren, entstellenden Effloreszenzen der Haut eine erhebliche Gefahr der sozialen Ausgrenzung. Zusätzlich wirken sich mit der Erkrankung einhergehender Juckreiz, Schmerzen und funktionelle Einschränkungen negativ auf die Teilhabe am beruflichen und gesellschaftlichen Leben aus (Robert-Koch-Institut, 2002; Wozel und Aringer, 2008).

Tabelle 3-1: Klinische Erscheinungsformen der Psoriasis (nach (Nast et al., 2011))

Psoriasis-Subtyp	Klinische Symptomatik
<i>Psoriasis vulgaris</i> (Plaque-Psoriasis)	Häufigste klinische Manifestationsform; charakteristisch sind einzelne, im Verlauf oft konfluente erythemato-squamöse Plaques bevorzugt an den Streckseiten der Extremitäten, der behaarten Kopfhaut, aber auch an Brust, Bauch und Rücken
<i>Psoriasis guttata</i>	Akut-exanthematische Form; nur bis zu linsengroße Effloreszenzen über das gesamte Integument verteilt; häufig Erstmanifestation im Kindes- und Jugendalter, ein Übergang in eine Psoriasis vulgaris ist möglich
<i>Psoriasis intertriginosa</i>	Selten; Lokalisation der Effloreszenzen bevorzugt oder ausschließlich an großen Körperfalten (Axillen, Bauchfalte, Submammärraum, Inguinal-/Analfalte)
<i>Psoriasis inversa</i>	Selten; Lokalisation der Hautveränderungen an den Beugen der großen Gelenke (entspricht einem inversen Bild der Psoriasis vulgaris, bei der die Streckseiten befallen sind)
<i>Psoriasis pustulosa</i>	Klinisch variabel, von einzelnen Pusteln bis hin zu einem generalisierten Auftreten von Pusteln mit Fieber, starkem Krankheitsgefühl und dermopathischer Lymphadenopathie
<i>Pustulosis palmoplantaris</i>	Genetisch eigenständige Erkrankung; Ausbildung von Pusteln ausschließlich an den Handflächen und / oder Fußsohlen
<i>Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)</i>	Sehr selten; es kommt zur akralen Pustelbildung mit starker Entzündung, was schnell zum Verlust des Nagels und der Nagelmatrix führt. Zerstörung der Knochen der Endphalangen im Verlauf möglich

Klinisches Erscheinungsbild der Plaque-Psoriasis

Symptomatik

Typische Hautmanifestationen

Bei der Plaque-Psoriasis handelt es sich um die häufigste klinische Form der Psoriasis. Sie ist gekennzeichnet durch juckende, scharf begrenzte und gerötete Hautstellen (Plaques) mit intensiver silbriger Schuppenbildung, die sich meist an den Streckseiten der Extremitäten und auf der Kopfhaut, aber auch an Bauch, Gesäß und Rücken befinden. Je nach Ausmaß und Lokalisation der beteiligten Körperregionen wird zwischen einer milden und einer mittelschweren bis schweren Form unterschieden (siehe Tabelle 3-2). Generell können sich betroffene Hautareale im Krankheitsverlauf vergrößern und in besonders schweren Fällen bis zu 80% der Körperoberfläche bedecken (Robert-Koch-Institut, 2002; Nast et al., 2011).

Manifestation an Kopfhaut, Nägeln oder Hand- und Fußflächen

Neben den beschriebenen Hautveränderungen kommt es bei ca. 80% der Patienten zu Plaques auf der Kopfhaut („scalp psoriasis“) und bei ungefähr 50% zu Nagelveränderungen, die bis hin zur vollständigen Zerstörung der Nägel reichen können (Van Voorhees, 2009; Radtke et al., 2013). Eine Nagelbeteiligung ist mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert. So findet sich ein Befall der Nägel bei 40% der Patienten mit milder Psoriasis, aber bei 50-70% der Patienten mit schwerer Psoriasis (Radtke et al., 2011; Radtke et al., 2013). Eine Beteiligung der Handflächen und Fußsohlen, die mit großen funktionellen Einschränkungen einhergeht, findet sich bei 12% der Erkrankten. Sind Kopfhaut, Nägel, Handflächen und / oder Fußsohlen betroffen, stellt das eine besondere Herausforderung für die Behandlung dar („difficult to treat regions“) (Kragballe, 2009). Solche Lokalisationen an Kopf, Händen und Fußsohlen sind für die Patienten besonders belastend, weil sie zusätzlich zu den mit ihnen einhergehenden Schmerzen durch ihre Sichtbarkeit zu sozialer Ausgrenzung und Stigmatisierung führen (Robert-Koch-Institut, 2002; Van Voorhees, 2009). Wegen der besonderen Belastung werden diese Stellen laut des europäischen Konsensus als zusätzliche Kriterien zur Definition der Schwere einer Psoriasis herangezogen. So wird eine leichte Form der Psoriasis durch bzw. bei Beteiligung der Nägel, zu einer mittelschweren bis schweren Psoriasis hochgestuft, um sie damit einer systemischen Behandlung zugänglich zu machen (Mrowietz et al., 2011). Bei bis zu etwa einem Drittel der Patienten entwickelt sich zudem eine entzündliche Gelenkbeteiligung (Psoriasis-Arthritis), die unbehandelt zur Zerstörung der betroffenen Gelenke führen kann (Gladman, 2009; Henes et al., 2014).

Verlauf und Prognose

Der Verlauf und die Schwere der Erkrankung sind variabel und lassen sich nicht sicher vorhersagen. Während es Fälle gibt, bei denen die Symptome dauerhaft leicht bleiben, erleben andere Patienten häufige Schübe mit hoher Krankheitsaktivität (Robert-Koch-Institut, 2002; Nestle et al., 2009).

Komorbiditäten

Nach aktuellen Erkenntnissen wird die Psoriasis nicht länger als eine reine Hauterkrankung angesehen, sondern vielmehr als eine systemische Erkrankung, die durch das zugrundeliegende chronische Entzündungsgeschehen definiert ist und von charakteristischen Komorbiditäten begleitet wird (Gulliver, 2008; Ni und Chiu, 2014). Bei der Plaque-Psoriasis handelt es sich um eine chronisch verlaufende, nicht akut tödliche Erkrankung. Patienten haben jedoch eine erhöhte Prävalenz für zahlreiche Komorbiditäten (wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Hypertonie, Dyslipidämie, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus) und weisen eine - insbesondere bei jüngeren Patienten mit schwereren Verlaufsformen - durchschnittlich um vier Jahre verkürzte Lebenserwartung auf (Gelfand et al., 2007; Ni und Chiu, 2014).

Beeinträchtigung der Lebensqualität

Insbesondere durch offen sichtbare, entstellende Effloreszenzen (z. B. an Kopfhaut und Gesicht und/oder an den Händen) besteht die Gefahr einer erheblichen sozialen Ausgrenzung der Betroffenen. Zusätzlich wirken sich mit der Erkrankung einhergehender Juckreiz,

Schmerzen und funktionelle Einschränkungen negativ auf die Teilhabe am beruflichen und gesellschaftlichen Leben aus (Robert-Koch-Institut, 2002; Wozel und Aringer, 2008). Die Psoriasis verursacht deutliche Einbußen bezüglich der Lebensqualität, wenn sie nicht adäquat behandelt wird, wobei die Beeinträchtigungen kumulativ wirken (Kimball et al., 2010; Nast et al., 2011). Für die Patienten stellt die Erkrankung somit eine starke körperliche und psychische Belastung dar und wird als ähnlich oder sogar stärker lebensqualitätsmindernd wahrgenommen als zum Beispiel Diabetes, Herzinfarkt oder Krebsleiden (siehe auch Abbildung 3-1) (Rapp et al., 1999; Krueger et al., 2001).

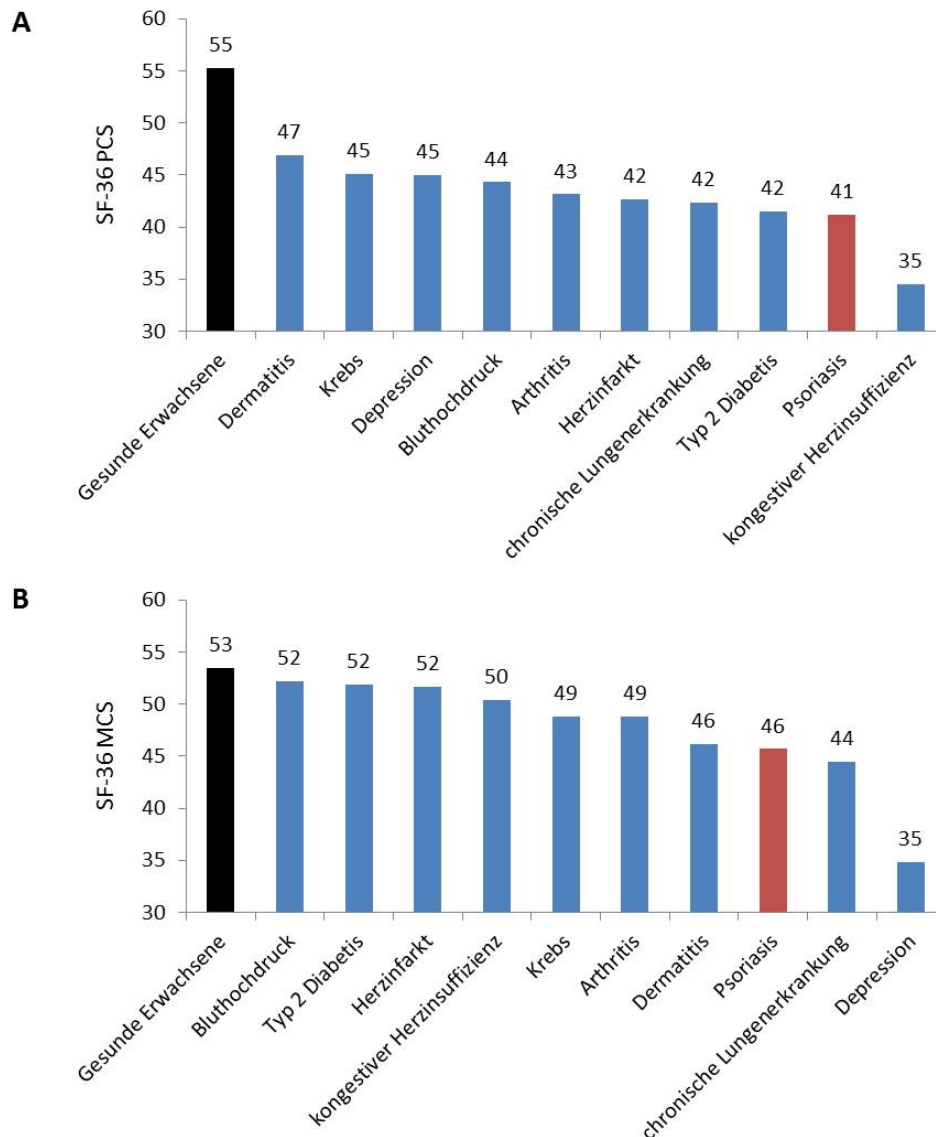


Abbildung 3-1: Überblick über die physische (A) und psychische (B) Beeinträchtigung durch Psoriasis im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen gemessen anhand der im Short Form-36 Health Survey (SF-36; generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) erreichten körperlichen Summenskala (SF-36-PCS) bzw. mentalen Summenskala (SF-36-MCS) (Daten entnommen aus (Rapp et al., 1999))

Ätiologie und Pathogenese

Die Plaque-Psoriasis ist eine multifaktoriell bedingte, entzündlich-systemische Erkrankung, bei deren Entstehung sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse eine Rolle spielen, deren genaue Ursache aber bisher ungeklärt bleibt (Nickoloff und Nestle, 2004; Nast et al., 2011). In den letzten Jahren sind ca. 20 genetische Suszeptibilitätsloci, wie zum Beispiel Haupthistokompatibilitätskomplex (HLA)-Cw6 auf Chromosom 6p21, identifiziert worden, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen (Henseler und Christophers, 1985; Gudjonsson et al., 2003; Oka et al., 2012). Ein früher Krankheitsbeginn geht häufig mit einer genetischen Prädisposition und einer Tendenz zu einem schwereren Verlauf einher. Im Gegensatz dazu ist bei Patienten mit einem Ausbruch der Erkrankung jenseits des 40. Lebensjahres die Assoziation mit genetischen Markern geringer und der Krankheitsverlauf tendenziell weniger schwer (Nast et al., 2011). Weitere Faktoren, wie die Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Betablocker, Lithiumsalze), Infektionen (z. B. durch Streptokokken), Stress oder ein ungesunder Lebensstil (z. B. Rauchen) können eine Erstmanifestation begünstigen oder eine bestehende Psoriasis verschlechtern (Robert-Koch-Institut, 2002; Naldi et al., 2005; Li et al., 2012). Mittlerweile gilt überdies ein Zusammenhang zwischen Übergewicht und einem erhöhten Risiko, an Psoriasis zu erkranken, als wahrscheinlich (Setty et al., 2007).

Pathogenetisch gehört die Plaque-Psoriasis zur Familie der T-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankungen, wie auch rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn oder Morbus Bechterew (sogenannte „immune-mediated inflammatory diseases“, IMIDs) (Wozel und Aringer, 2008; Davidovici et al., 2010). Den Hautsymptomen der Plaque-Psoriasis mit der charakteristischen Rötung und Schuppenbildung liegt eine lokale Entzündungsreaktion zugrunde, die letztlich zu einer epidermalen Hyperproliferation mit einer gestörten Differenzierung der Keratinozyten führt. Sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem sind am Entzündungskreislauf beteiligt. Am Anfang der Entzündungskaskade steht eine Fehlregulation des angeborenen Immunsystems. Nach einer Aktivierung von antigenpräsentierenden dendritischen Zellen in der Haut (deren genaue Ursache unbekannt ist) kommt es in der Folge, v. a. unter dem Einfluss der Zytokine Interleukin (IL)-12 und IL-23, zu einer Aktivierung spezifischer T-Zell-Populationen, der T-Helfer (Th)1- und Th17-Zellen. Diese halten durch Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor (TNF)- α , Interferon (IFN)- γ , IL-17 und IL-22 das Entzündungsgeschehen aufrecht, wodurch neutrophile Granulozyten verstärkt in die Haut einwandern und die Keratinozytenproliferation angeregt wird (Nestle et al., 2009; Nast et al., 2011).

Diagnose, Beurteilung der Symptomatik und Klassifikation nach Schweregrad

Diagnose

Die Diagnose erfolgt in der klinischen Praxis fast ausschließlich nach der typischen Morphologie der Hautmanifestationen (Nast et al., 2011). Für die standardisierte Erfassung des klinischen Erscheinungsbildes gibt es verschiedene anerkannte Ansätze, die die Grundlage für die Bestimmung des Schweregrades bei Plaque-Psoriasis-Patienten bilden.

Instrumente zur Beurteilung des Schweregrades***Body Surface Area (BSA)***

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Hautmanifestationen dient eine Abschätzung der betroffenen Körperoberfläche im Verhältnis zur Gesamtkörperoberfläche („Body Surface Area“, BSA). Dabei wird zum Größenvergleich die Handfläche des Patienten herangezogen, die in etwa 1% seiner Körperoberfläche entspricht (Van Voorhees, 2009); die Flächen mehrerer betroffener Areale werden addiert.

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Ebenso etabliert ist der „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI), um den Schweregrad der Erkrankung zu beurteilen. In den PASI finden die Ausprägung der Symptome Rötung, Schichtdicke und Schuppung Eingang sowie das Ausmaß der davon betroffenen Körperoberfläche (jeweils für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine). Der PASI kann Werte zwischen 0 und 72 annehmen. Je höher der Wert, desto schwerer ist das Krankheitsbild, wobei Werte über 40 selten erreicht werden (Mrowietz und Reich, 2009).

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Die Lebensqualität der Patienten kann anhand des DLQI (Dermatology Life Quality Index) beurteilt werden, der durch die Auswertung eines Fragebogens mit zehn Fragen zum Einfluss der Erkrankung auf verschiedene Lebensbereiche bestimmt wird. Der DLQI kann Werte zwischen 0 und 30 ergeben, wobei DLQI-Werte >10 bereits eine schwere Beeinträchtigung anzeigen (Finlay und Khan, 1994; Mrowietz und Reich, 2009).

Beurteilung besonderer Manifestationsformen

Zusätzlich kann beim Vorliegen einer Nagelbeteiligung (Nagel-Psoriasis) der „Nail Psoriasis Severity Index“ (NAPSI) und bei Manifestation an der Kopfhaut das „Scalp Physician Global Assessment“ (scPGA) zur Beurteilung der klinischen Ausprägung herangezogen werden.

Klassifikation nach Schweregrad




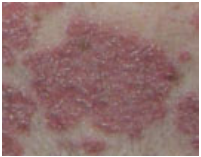
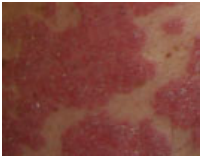









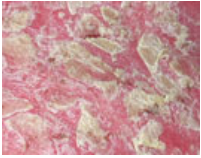
Der Schweregrad der Plaque-Psoriasis wird gemäß gültiger deutscher S3-Leitlinie „Zur Therapie der Psoriasis vulgaris“, herausgegeben von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), durch den absoluten Wert von BSA und PASI (siehe Tabelle 3-2) definiert (Nast et al., 2011).

Tabelle 3-2: Klassifikation nach Schweregrad gemäß deutscher S3-Leitlinie (Mrowietz et al., 2011; Nast et al., 2011)

Kriterium	BSA		PASI
Schweregrad			
leicht	≤10	oder	≤10
mittelschwer bis schwer	>10	oder	>10
BSA: Body Surface Area; PASI: Psoriasis Area and Severity Index			

Die möglichen unterschiedlichen Ausmaße der Hautmanifestationen, bestimmt über eine Beurteilung der Intensität der Rötung, der Schichtdicke und der Schuppung, sind beispielhaft in Tabelle 3-3 aufgeführt. Diese Unterteilung ist der erste Schritt in der Berechnung des PASI, welche genauer in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert wird.

Tabelle 3-3: Beurteilung der Haut-Effloreszenzen nach Schweregrad der Rötung, der Schichtdicke und der Schuppung der jeweiligen Hautstellen (modifiziert nach Quelle: (DermNet, 2014))

Intensität:	nicht vorhanden	mild	moderat	schwer	sehr schwer
Rötung					
	Wert 0	Wert 1	Wert 2	Wert 3	Wert 4
Schichtdicke					
	Wert 0	Wert 1	Wert 2	Wert 3	Wert 4
Schuppung					
	Wert 0	Wert 1	Wert 2	Wert 3	Wert 4

Dabei ist jedoch zu beachten, dass über diese Werte hinaus patientenindividuelle Parameter wie die Lokalisation der Hautsymptome oder das Ansprechen auf frühere Therapien bei der Beurteilung der Schwere der Erkrankung berücksichtigt werden müssen. Eine nach den Kriterien in Tabelle 3-2 leichte Erkrankung kann bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen (wie z. B. Manifestation an den Händen, im Gesicht, in der Genitalregion oder beim Auftreten starken Juckreizes) auch als mittelschwer bis schwer eingestuft werden (Nast et al., 2011).

Die Zuordnung eines Patienten zu einem Schweregrad bleibt bestehen, auch wenn die Symptome sich durch eine Behandlung aktuell gebessert haben, da die Plaque-Psoriasis nach derzeitigem Kenntnisstand nicht geheilt werden kann (Mrowietz et al., 2011).

Therapieziele und Beurteilung des Behandlungserfolges

Da eine ursächliche Heilung der Plaque-Psoriasis bisher nicht möglich ist, sollte das Ziel einer Therapie eine weitgehende Reduktion des Hautbeschwerdebildes und eine möglichst geringe Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten sein (Robert-Koch-Institut, 2002; Nast et al., 2011).

Zur Überprüfung des Therapieerfolgs werden in der S3-Leitlinie Therapieziele definiert (Nast et al., 2011). Als Maß für eine erfolgreiche Induktionsbehandlung wird in der deutschen wie der europäischen Leitlinie ein PASI-75-Ansprechen am Ende der Induktionsphase genannt, d. h. eine Reduktion um 75% gegenüber dem PASI-Ausgangswert bei Behandlungsbeginn. Die Länge der Induktionsphase ist abhängig vom Medikament und in der jeweiligen Fachinformation spezifiziert; der Erfolg der Induktionstherapie wird dementsprechend nach ca. 10-16 Wochen kontrolliert. Als absolutes Mindestziel der Behandlung gilt das Erreichen einer PASI-50-Antwort. Liegt die PASI-Reduktion unter 50%, gilt die Behandlung als nicht erfolgreich und muss modifiziert werden. Bei einem intermediären PASI-Ansprechen zwischen 50 und 75 wird zusätzlich der DLQI zur Beurteilung des Behandlungserfolges herangezogen. Ist dieser um ≥ 5 Punkte gegenüber dem Ausgangswert reduziert, gilt das kombinierte Ergebnis aus PASI und DLQI als Indikator für eine erfolgreiche Therapie, und die Behandlung kann beibehalten werden (Mrowietz et al., 2011; Nast et al., 2011) (siehe Abbildung 3-2). Auch im Behandlungsverlauf sollte der Erfolg einer Psoriasisbehandlung regelmäßig, in der Regel alle acht Wochen, überprüft werden, um zu verhindern, dass Patienten zu lange auf einem für sie nicht wirksamen Therapieregime verbleiben (Nast et al., 2011).

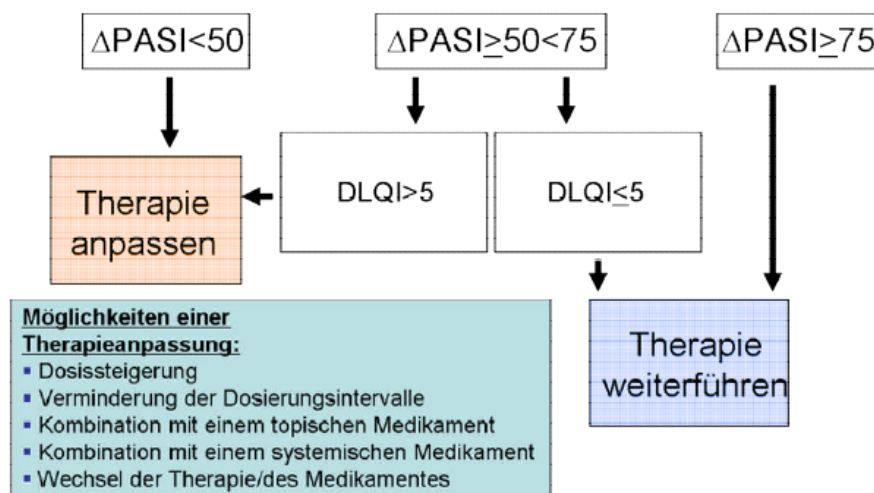


Abbildung 3-2: Behandlungsalgorithmus gemäß aktueller deutscher und europäischer Behandlungsleitlinien (Mrowietz et al., 2011; Nast et al., 2011)

Verfügbare Therapien und Behandlungsalgorithmus

Gemäß der für Deutschland gültigen S3-Leitlinie (Nast et al., 2011) richtet sich die Therapie der Plaque-Psoriasis nach dem Schweregrad der Erkrankung und muss für jeden Patienten (z. B. unter Berücksichtigung individueller Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen) abgestimmt werden. Die sogenannte Basistherapie mit wirkstofffreien Salbengrundlagen sowie Zusätzen von Harnstoff oder Salizylsäure (3-10%) steht am Anfang der Behandlung und wird meist auch in der weiteren begleitenden Behandlung aller Schweregrade beibehalten. Des Weiteren stehen je nach Schweregrad topische Therapeutika mit anderen Wirkstoffen, Phototherapie, konventionelle systemische Therapeutika und die ebenfalls systemisch verabreichten Biologika als Behandlungsoptionen zur Verfügung (siehe Abbildung 3-3).

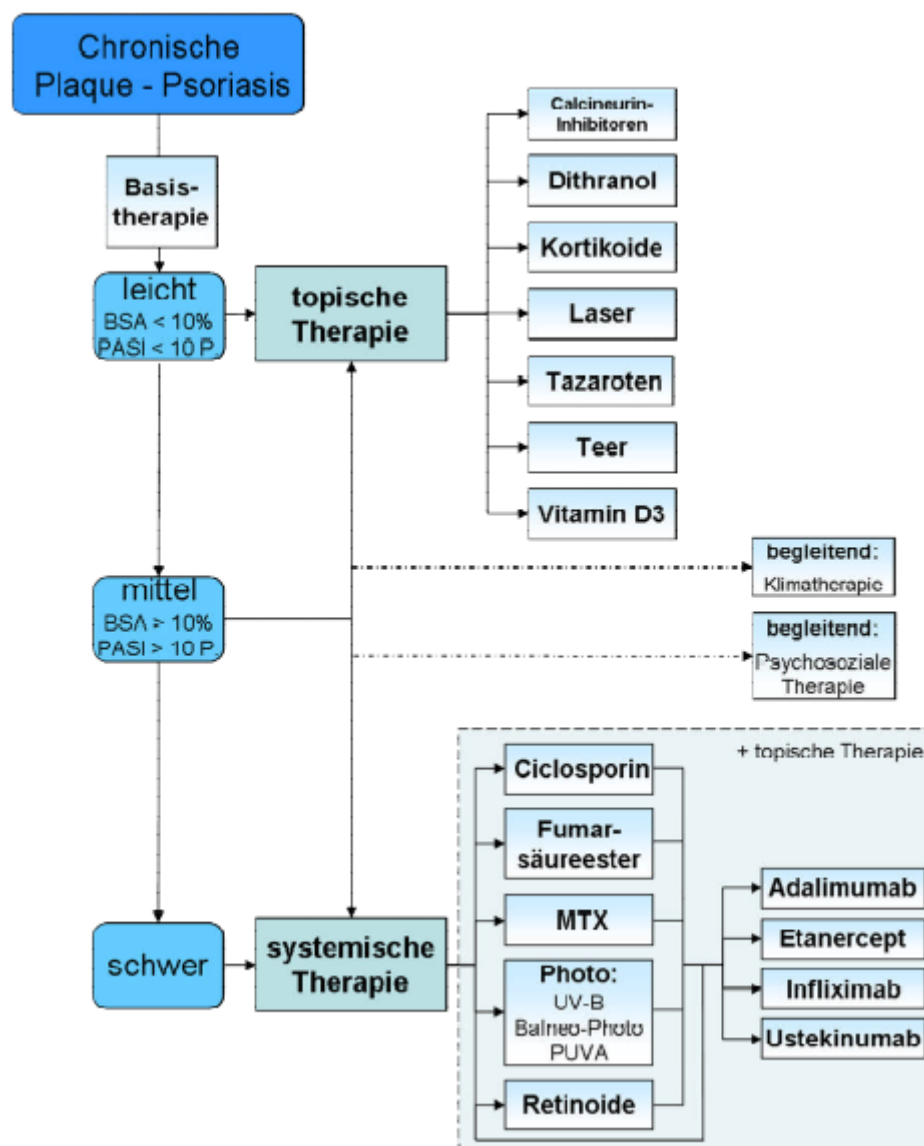


Abbildung 3-3: Übersicht über die Therapieoptionen bei Plaque-Psoriasis (Nast et al., 2011)

Behandlung von leichten Formen der Plaque-Psoriasis – Topische Therapeutika

Bei leichten Formen der Erkrankung ist eine topische Therapie für die Behandlung in der Regel ausreichend. Hier werden vor allem Calcineurin-Inhibitoren, Dithranol, Glukokortikosteroide und Vitamin D3-Derivate eingesetzt.

Für Patienten, bei denen eine topische Therapie nicht ausreicht, muss eine systemische Therapie in Erwägung gezogen werden, die aber weiterhin um eine topische Therapie ergänzt werden kann.

Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Plaque-Psoriasis***Phototherapie / PUVA***

Wenn eine rein topische Therapie nicht ausreicht, kann zusätzlich eine Phototherapie, entweder Ultraviolett B (UVB)-Strahlung alleine oder Ultraviolett A (UVA)-Strahlung zusammen mit der lichtsensibilisierenden Substanz Psoralen (oral, als Creme oder Badezusatz) eingesetzt werden, um das Erscheinungsbild der Haut zu verbessern (Psoralen in Kombination mit UVA-Licht, PUVA). Zur Behandlung müssen die Patienten mehrmals pro Woche zum Arzt kommen (z. B. 2-4x / Woche bei PUVA und 3-5x / Woche bei UVB-Therapie), was für die Patienten einen erheblichen Zeitaufwand bedeutet. Des Weiteren können längere und damit zusätzlich belastende Anfahrtswege hinzukommen, da nicht alle Praxen die Möglichkeit zur Phototherapie anbieten. Die Phototherapie ist für die Langzeitanwendung ungeeignet und geht mit Nebenwirkungen wie Erythemen und vorzeitiger Hautalterung einher. Für die orale PUVA-Therapie ist darüber hinaus eine kanzerogene Wirkung bewiesen. Es besteht in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis an UVA-Strahlung ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Basalzellkarzinomen oder spinözellulären Karzinomen (Odds Ratio, OR = 2,6-16,2) (Nast et al., 2011; Ramirez-Fort et al., 2013).

Klassische systemische Therapeutika

Für die initiale systemische Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis kommen in der aktuellen Versorgungssituation als konventionelle systemische Therapeutika Fumarsäureester, Methotrexat (MTX), Ciclosporin, und Retinoide zum Einsatz, wobei einzig Fumarsäureester eine Zulassung für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis haben (siehe auch Tabelle 2-3 in Modul 2). Allerdings wird die Anwendung all dieser Wirkstoffe durch Kontraindikationen, unerwünschte Wechselwirkungen und das Auftreten kurz- und langfristiger Nebenwirkungen limitiert (Stavermann, 2012) (siehe auch Abschnitt 3.2.2).

Biologika-Therapie

Für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie nicht angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt, stehen biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe („Biologika“) zur Verfügung, die entweder intravenös oder subkutan appliziert werden. Derzeit sind in Deutschland die drei TNF- α -Inhibitoren Adalimumab (Humira®),

Etanercept (Enbrel®), Infliximab (Remicade®) sowie der Interleukin-12/23-Antagonist Ustekinumab (Stelara®) zugelassen. Auch bei diesen Therapeutika können Unverträglichkeit, Kontraindikationen, das Auftreten von Wirkungsverlust oder Nebenwirkungen den Einsatz limitieren (Stavermann, 2012) (siehe auch Abschnitt 3.2.2).

Charakterisierung der Zielpopulation

Apremilast ist eine neue, orale Behandlungsalternative mit immunmodulierendem Wirkmechanismus für die Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis und zeichnete sich in den klinischen Studien neben der guten, schnell einsetzenden und nachhaltigen Wirksamkeit durch eine gute Verträglichkeit und ein gutes Sicherheitsprofil aus.

Apremilast (Otezla®) ist indiziert für die Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, oder bei denen eine solchen Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben (Celgene Europe Limited, 2015).

Die genaue Größe der Zielpopulation wird in Abschnitt 3.2.4 abgeleitet.

Im Anwendungsgebiet von Apremilast sind die oben genannten Biologika Adalimumab (Humira®), Etanercept (Enbrel®), Infliximab (Remicade®) sowie Ustekinumab (Stelara®) zur Behandlung zugelassen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Krankheitslast („Burden of Disease“) der Plaque-Psoriasis

Die Plaque-Psoriasis ist eine Erkrankung, die mit einer hohen physischen und psychischen Belastung für die Betroffenen einhergeht. Sie ist für Erkrankte häufig mit sozialer Ausgrenzung, funktionellen Einschränkungen, hohem Zeitaufwand (für Körperpflege, Arztbesuche und Behandlungstermine) sowie hohen Kosten (für erhöhten Bedarf an Körperpflegemitteln, Arzneimittelzuzahlungen, Fahrtkosten zu Behandlungsterminen) und daraus resultierend einer geringen gesundheitsbezogenen Lebenszufriedenheit verbunden (Robert-Koch-Institut, 2002; Berger et al., 2005; Sohn et al., 2006). Im Folgenden wird dies in Bezug auf die Kategorien Mortalität & Morbidität sowie Lebensqualität näher ausgeführt, welche u. a. auch die Grundlage für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Apremilast (Otezla®) bilden.

Mortalität

Plaque-Psoriasis-Patienten weisen eine erhöhte Prävalenz für zahlreiche Komorbiditäten (wie zum Beispiel kardiovaskuläre Erkrankungen, Hypertonie, Dyslipidämie, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus) auf (Ni und Chiu, 2014). So ist - obwohl es sich bei der Plaque-Psoriasis nicht um eine akut tödlich verlaufende Erkrankung handelt - bei schwerer Ausprägung der Plaque-Psoriasis die Lebenserwartung (insbesondere bei einem frühen Ausbruch der Erkrankung) um durchschnittlich vier Jahre verkürzt (Gelfand et al., 2007).

Morbidität

Funktionelle Einschränkungen und sozioökonomische Belastung durch Krankheitssymptome

Die Hautsymptomatik der Plaque-Psoriasis (gerötete, schuppige und oft juckende und / oder schmerzende Effloreszenzen der Haut) kann zu funktionellen Einschränkungen führen, insbesondere wenn die Hände und / oder Fußsohlen betroffen sind (Nast et al., 2011). Unter Umständen können gewisse Berufe nicht (mehr) ausgeübt werden, z. B. solche, in denen die Haut durch mechanische oder chemische Reize oder durch Feuchtigkeit belastet wird, oder Berufe, in denen kosmetische Aspekte wegen Kundenkontakts wichtig sind (Robert-Koch-Institut, 2002). Die berufliche Leistungsfähigkeit von Psoriasis-Patienten wird durch die Erkrankung oft erheblich eingeschränkt (Bhosle et al., 2006; Armstrong et al., 2012), und es werden teils lange Fehlzeiten durch die Erkrankung verursacht. So beliefen sich zum Beispiel im Jahr 2008 Fehlzeiten aufgrund der Diagnose „Psoriasis“ (International Classification of Diseases 10. Revision (ICD-10)-Schlüssel L40) in Deutschland auf 73 Fälle je 100.000 Pflichtversicherte der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK), mit 19,7 Arbeitsunfähigkeitstagen je Fall (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2008). Damit einher geht eine hohe finanzielle Bürde, sowohl für den einzelnen Patienten als auch für die Gesellschaft als Ganzes (Schoffski et al., 2007; Kimball et al., 2011). Eine Datenerhebung der US-amerikanischen „National Psoriasis Foundation“ bei 5604 Mitgliedern ergab eine Korrelation von Arbeitslosigkeit und Schwere der Psoriasis-Erkrankung. Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis hatten ein 1,7-fach höheres (für Geschlecht und Alter adjustiertes) Risiko, arbeitslos zu sein, als Patienten mit einer milden Form (adjustiertes Odds-Ratio 1,7; 95% Konfidenzintervall (KI) 1,4-2,3) (Armstrong et al., 2012).

Psoriasis als systemische Erkrankung mit charakteristischen Komorbiditäten

Nach aktuellen Erkenntnissen wird die Plaque-Psoriasis nicht länger als eine reine Hauterkrankung angesehen, sondern vielmehr als eine systemische Erkrankung, die durch das zugrundeliegende chronische Entzündungsgeschehen definiert ist und von charakteristischen Komorbiditäten begleitet wird (Gulliver, 2008; Ni und Chiu, 2014). Die Prävalenzrate (PR) etlicher Erkrankungen ist unter Plaque-Psoriasis-Patienten höher als bei Kontrollpersonen ohne Plaque-Psoriasis, z. B. für Rheumatoide Arthritis (PR 3,84), Metabolisches Syndrom (PR 2,86), Morbus Crohn (PR 2,06), Diabetes mellitus (PR 2,02), arterielle Hypertonie (PR 1,73) oder Fettleibigkeit (PR 1,72) (Augustin et al., 2010). Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis haben nach Berücksichtigung des Einflusses sonstiger kardialer Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt und

Schlaganfall (Mallbris et al., 2004; Gelfand et al., 2006; Ludwig et al., 2007; Ahlehoff et al., 2012; Samarasekera et al., 2013).

Inwieweit diese Komorbiditäten direkt durch die Plaque-Psoriasis verursacht werden und wie viel sich auf sekundäres Risikoverhalten (wie z. B. körperliche Inaktivität, Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum) zurückführen lässt, wird in Fachkreisen diskutiert (Wozel und Aringer, 2008). Eine italienische Studie fand in dieser Hinsicht keine signifikant erhöhte Inzidenz von Diabetes, Hypertonie, Hyperlipidämie und Koronarer Herzerkrankung bei neu diagnostizierten Patienten zu Beginn ihrer Plaque-Psoriasis-Erkrankung, was einen potenziellen kausalen Zusammenhang zwischen der Plaque-Psoriasis als Erstereignis und der Komorbidität als (direkte oder indirekte) Folgeerkrankung stützt (Naldi et al., 2008). Eine Kohorten-Studie, die die gesamte erwachsene dänische Bevölkerung ab 1997 bis 2011 umfasste, zeigte unter mehr als 66.000 Patienten mit Psoriasis ein erhöhtes Risiko für Herzversagen im Studienzeitraum, mit einem Hazard-Ratio von 1,22 (95% KI 1,16-1,29) bei milder und 1,53 (95% KI 1,34-1,74) bei schwerer Psoriasis (Khalid et al., 2014). Dies zeigt, dass mit steigendem Schweregrad der Plaque-Psoriasis-Erkrankung das Risiko für Herzversagen ansteigt. Die chronische Entzündung bei Psoriasis scheint eine endotheliale Dysfunktion zu begünstigen, was dazu führt, dass die Patienten vermehrt unter Arteriosklerose leiden (Ludwig et al., 2007; Mrowietz und Reich, 2009). Nach der Theorie vom „Psoriatischen Marsch“ könnten ähnliche pathophysiologische Mechanismen, wie bereits für das Entzündungsgeschehen in der Haut beschrieben (Abschnitt 3.2.1 Ätiologie und Pathogenese), auch zur Entstehung arteriosklerotischer Plaques in den Blutgefäßen führen (Spah, 2008; Boehncke und Sterry, 2009; Stavermann, 2012).

Diese Erkenntnisse haben in den letzten Jahren zur Entwicklung eines integrativen Ansatzes zur Behandlung der Plaque-Psoriasis geführt, bei dem gezielt auch Komorbiditäten und negative Lebens- und / oder Umwelt-Einflüsse erfasst und - wenn möglich - behandelt bzw. reduziert werden (Kimball et al., 2008; Mrowietz et al., 2014).

Da es sich bei der Psoriasis um eine systemische Autoimmunerkrankung handelt, ist auch in der Therapie ein frühzeitiges systemisches Eingreifen angezeigt, um das Entzündungsgeschehen zu reduzieren und die durch die chronische Inflammation verursachten negativen Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität unter Kontrolle zu halten (Gulliver, 2008; Stavermann, 2012).

Lebensqualität und psychische Belastung

Zahlreiche Studien belegen, dass die chronische Plaque-Psoriasis mit einer erheblichen Einbuße an Lebensqualität und emotionalem Wohlbefinden einhergeht und physisch wie psychisch als genauso belastend wahrgenommen wird wie z. B. Diabetes oder Krebsleiden (Abbildung 3-1) (Rapp et al., 1999; Evers et al., 2005; Dubertret et al., 2006; Wozel und Aringer, 2008; Armstrong et al., 2012). Dabei ist die Hauptursache für die Verschlechterung der Lebensqualität bei der Plaque-Psoriasis in der psychischen Belastung durch die Erkrankung zu sehen und weniger in der physischen. Dies wurde in einer Befragung von Plaque-Psoriasis-Patienten mittels des SF-36 bestätigt, da die Werte der mentalen

Summenskala (SF-36-MCS) eine größere Belastung aufzeigten, als die Werte der körperlichen Summenskala (SF-36-PCS) (Sampogna et al., 2006).

Viele Patienten befürchten Ablehnung in ihrem sozialen Umfeld oder werden tatsächlich ausgegrenzt, insbesondere wenn sie entstellende Effloreszenzen in sichtbaren Bereichen wie dem Gesicht, der Kopfhaut oder den Händen haben bzw. die Nägel betroffen sind. Dies kann zu einer Einschränkung des Soziallebens aus Scham oder Furcht vor den Reaktionen der Mitmenschen führen. Die Öffentlichkeit wird gemieden und manche Sportarten werden z. B. nicht (mehr) ausgeübt (Gupta et al., 1998; Robert-Koch-Institut, 2002; Dubertret et al., 2006). Sichtbare Hautläsionen erzeugen erheblichen Stress und beeinträchtigen das Selbstbewusstsein; die Betroffenen leiden unter ihrem Aussehen (Kimball et al., 2010; Ni und Chiu, 2014). Die Hautläsionen, insbesondere bei ano-genitalem Befall, können sich negativ auf zwischenmenschliche und intime Beziehungen auswirken (Gupta et al., 1998; Wozel und Aringer, 2008). In einer Umfrage unter 3.426 Patienten aus den USA und Europa (406 aus Deutschland) wurden Juckreiz (43% international bzw. 37% in Deutschland) und Schuppung der Haut (23% international bzw. 28% in Deutschland) als die Symptome benannt, die die Lebensqualität am meisten einschränken. Der Juckreiz wurde dabei als der die Schwere der Erkrankung am stärksten bestimmende Faktor empfunden (Celgene GmbH, 2014c; Lebwohl et al., 2014). Etliche Patienten nehmen auch eine nach objektiven Kriterien leichtere Erkrankung mit geringer Ausdehnung der Hautläsionen (BSA <3) bereits als große Beeinträchtigung wahr, insbesondere wenn sich die Läsionen an exponierten Stellen wie dem Gesicht, der Kopfhaut, den Nägeln oder Hand- / Fußflächen befinden (Stern et al., 2004; Lebwohl et al., 2014). Abbildung 3-4 verdeutlicht dies anhand von Daten deutscher Patienten aus einer multinationalen Umfrage, die gebeten wurden, die Ausdehnung ihrer befallenen Körperoberfläche und die empfundene Schwere ihrer Erkrankung selbst einzuschätzen. Dabei zeigte sich, dass mehr als 70% der Patienten mit BSA <3 bzw. fast 98% der Patienten mit BSA 4-10 ihre Erkrankung als mittelschwer bis schwer einschätzen, obwohl sie nach Leitliniendefinition nur an einer milden Plaque-Psoriasis erkrankt sind.

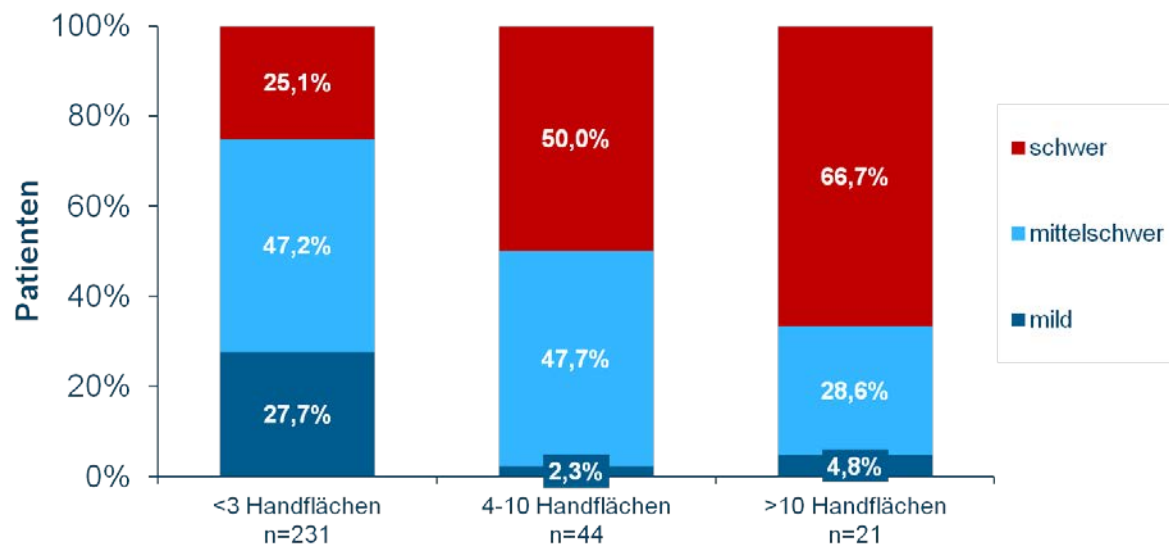


Abbildung 3-4: Selbstempfundene Krankheitsschwere mild, mittelschwer oder schwer nach Ausdehnung der befallenen Körperregionen bei deutschen Plaque-Psoriasis-Patienten (Celgene GmbH, 2014c)

Zu den Einschränkungen durch die Erkrankung gehört auch, dass die Patienten einen erheblichen Zeitaufwand durch aufwändigere Körperpflege und Arztbesuche haben. So wurde beispielsweise in einer Schweizer Studie mit 465 Erkrankten ein durchschnittlicher krankheitsbezogener Mehraufwand von 188 Stunden pro Jahr ermittelt (Robert-Koch-Institut, 2002). Den Betroffenen entstehen außerdem krankheitsbedingte Mehrkosten für Hautpflegemittel, häufiger notwendige Reinigung der Kleidung und Fahrtkosten zu Behandlungsterminen (Robert-Koch-Institut, 2002). Eine retrospektive, multizentrische deutsche Krankheitskostenstudie von 2003 / 2004 bezifferte die mittleren, vom Patienten direkt getragenen jährlichen Kosten (z. B. für Zuzahlungen, Fahrtkosten, Solarium) in der Gruppe der ambulant mit konventionellen systemischen Arzneimitteln behandelten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis auf 770 € pro Jahr (Sohn et al., 2006). Eine weitere multizentrische, retrospektive und prospektive Studie bezifferte die jährlichen Kosten für ambulant behandelte Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis auf 596 €, wobei die Patienten hauptsächlich Geld für alternative Therapien und rezeptfreie Medikamente / Hautpflegemittel sowie für Aufwendungen im häuslichen Bereich ausgaben (Berger et al., 2005).

Insgesamt führen die beschriebenen Belastungen dazu, dass Psoriasis-Patienten sich häufig hilflos fühlen und frustriert sind (mehr als 85% in einer Umfrage unter 5604 US-Patienten) und zu 88% bestätigen, dass die Psoriasis ihr emotionales Wohlbefinden beeinträchtigt (Armstrong et al., 2012). Bei Psoriasis-Patienten finden sich vermehrt depressive Erkrankungen, suizidale Erwägungen und erhöhter Alkoholkonsum (Naldi et al., 1992; Gupta und Gupta, 1998; Mrowietz und Reich, 2009). Mittlerweile wurde in dermatologischen Fachkreisen das Konzept einer kumulativen Einschränkung des Lebensverlaufs (cumulative

life course impairment, CLCI) vorgeschlagen (Kimball et al., 2010). Damit werden die negativen Auswirkungen einer chronischen Plaque-Psoriasis-Erkrankung auf verschiedene Lebensbereiche der Patienten beschrieben. Krankheitsbedingte Stigmatisierung sowie psychische und physische Einschränkungen bewirken demnach - beeinflusst von der Persönlichkeit des Patienten und dessen individuellen Bewältigungsstrategien - im Verlauf des Lebens eine kumulative Beeinträchtigung, weil verschiedene Lebensentscheidungen (zu Berufswahl, Karriere, Partnerschaft, Kindern etc.) durch die Erkrankung beeinflusst werden (Kimball et al., 2010; Ros et al., 2014).

Behandlungsmöglichkeiten

Nach deutscher S3-Leitlinie ist bei leichten Formen der Plaque-Psoriasis-Erkrankung eine topische Anwendung in der Regel für die Behandlung ausreichend. Hier werden vor allem Calcineurin-Inhibitoren, Dithranol, Glukokortikosteroide, und Vitamin D3-Derivate eingesetzt. Wenn eine rein topische Therapie nicht mehr ausreichend ist, ist eine Phototherapie oder systemische Therapie indiziert (Nast et al., 2011).

Eine Bestrahlung mit UVB Licht (entweder Breitspektrum, 290-320 nm, oder Schmalspektrum, um 311 nm) kann Hautläsionen vorübergehend zum Abheilen bringen, ebenso die PUVA-Therapie, eine Bestrahlung mit UVA Licht (320-400 nm) in Kombination mit Psoralen (oral, als Creme oder Badezusatz). Die Phototherapie ist allerdings für die Langzeitanwendung ungeeignet und geht mit Nebenwirkungen wie Erythemen und vorzeitiger Hautalterung einher. Für die orale PUVA-Therapie ist darüber hinaus eine kanzerogene Wirkung bewiesen. Es besteht in Abhängigkeit von der kumulativen UVA-Dosis ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Basalzellkarzinomen oder spinzellulären Karzinomen (OR=2,6-16,2) (Nast et al., 2011; Ramirez-Fort et al., 2013). Ist mit der Phototherapie alleine unter Berücksichtigung ihrer Limitationen kein ausreichender Behandlungserfolg zu erzielen, ist die Gabe eines systemischen Arzneimittels indiziert (Nast et al., 2011; Feldman, 2014).

Für die initiale systemische Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis kommen in der aktuellen Versorgungssituation als konventionelle systemische Therapeutika Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin und Retinoide zum Einsatz. Allerdings haben davon einzig Fumarsäureester eine Zulassung für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (siehe auch Tabelle 2-3 in Modul 2).

Apremilast ist zugelassen für die Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben. In diesem Anwendungsgebiet sind die biotechnologisch hergestellten TNF- α -Inhibitoren Adalimumab (Humira[®]), Etanercept (Enbrel[®]) und Infliximab (Remicade[®]) sowie der Interleukin-12/23-Antagonist Ustekinumab (Stelara[®]) (sog. Biologika) zugelassen (Nast et al., 2011; Abbvie GmbH & Co KG, 2014; Janssen-Cilag GmbH, 2014; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014; Pfizer Pharma GmbH, 2014).

Limitationen bisheriger Behandlungsmöglichkeiten

Der chronische Charakter der Plaque-Psoriasis bedingt eine langfristige Behandlung der Patienten. Der Einsatz der konventionellen systemischen Arzneimittel in der Langzeittherapie ist jedoch durch Unverträglichkeiten, Kontraindikationen, Wechselwirkungen oder Nebenwirkungen limitiert, wie z. B. gastrointestinale Beschwerden bei Fumarsäureestern, Hepatotoxizität und Knochenmarksdepression bei Methotrexat, Nephrotoxizität und hepatogastrische Beschwerden bei Ciclosporin sowie teratogene Effekte bei Retinoiden (Nast et al., 2011). In den Leitlinien wird deshalb ein zeitlich limitierter, intermittierender oder rotierender Einsatz verschiedener Therapeutika empfohlen, um unerwünschte Wirkungen zu begrenzen. Allerdings fehlt die wissenschaftliche Evidenz, ob ein rotierender Einsatz das Risiko schwerer unerwünschter Wirkungen tatsächlich maßgeblich verringert (European Medicines Agency, 2004; Nast et al., 2011). Auch der Einsatz der Biologika wird u. a. durch das Auftreten von Injektions- und Infusionsreaktionen, der Begünstigung von Infektionen durch Immunsuppression sowie durch Wirksamkeitsverlust limitiert (Nast et al., 2011; Levin et al., 2014).

Fumarsäureester

Die Therapie mit Fumarsäureestern ist zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris indiziert, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist (Biogen Idec GmbH, 2013). Nach Absetzen kommt es je nach individueller Krankheitsaktivität innerhalb von Wochen bis Monaten zu einem Wiederauftreten der Symptome (Nast et al., 2011). Fumarsäureester zeigen geringe Arzneimittelinteraktionen und sind für die Langzeittherapie geeignet, allerdings dürfen sie nicht zusammen mit Methotrexat, Retinoiden, Psoralen, Cyclosporin, Immunsuppressiva, Zytostatika und Medikamenten mit nierenschädigendem Einfluss angewendet werden (Nast et al., 2011; Biogen Idec GmbH, 2013). Bei bis zu 60% der Patienten treten - besonders in den ersten Wochen nach Therapiebeginn - gastrointestinale Beschwerden auf (Nast et al., 2011). Zur Verbesserung der Verträglichkeit ist eine einschleichende Dosierung mit wöchentlicher Dosissteigerung (je nach individueller Verträglichkeit) nötig (Biogen Idec GmbH, 2013). Auch Flush-Symptome werden sehr häufig beobachtet und schränken zusammen mit der gastrointestinalen Symptomatik die Anwendung ein (Nast et al., 2011). Blutbildveränderungen wie Leukozytopenie und Lymphozytopenie wurden zum Teil häufig berichtet, weswegen die Therapie mit Fumarsäureestern erst nach einem unauffälligen initialen Blutbildbefund begonnen werden darf. Während der Therapie schreibt die Fachinformation regelmäßige Laborkontrollen vor (Leukozytenzahl und Differentialblutbild 14-tägig während der ersten drei Monate, danach monatlich). Absolute Gegenanzeigen sind Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nierenerkrankungen oder schwere gastrointestinale Erkrankungen (Nast et al., 2011; Biogen Idec GmbH, 2013). Im Rahmen einer britischen prospektiven Studie brachen 36% der Patienten die Therapie mit Fumarsäureestern wegen Nebenwirkungen ab. Behandlungsdaten eines Grazer Patientenregisters weisen ebenfalls eine hohe Therapieabbruchrate von 42,5% aufgrund von Nebenwirkungen, mangelndem Ansprechen oder der Notwendigkeit einer Begleittherapie aus (Wain et al., 2010; Inzinger et al., 2013).

Methotrexat

Der Folsäureantagonist MTX ist indiziert zur Behandlung schwerster Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2014). MTX wird einmal wöchentlich oral oder parenteral verabreicht und überwiegend renal eliminiert. Zur Verbesserung der Verträglichkeit kann mit Folsäure substituiert werden (Nast et al., 2011). Die wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkung, die die Anwendung von MTX einschränkt, ist seine Hepatotoxizität (Nast et al., 2011). Das Risiko der Hepatotoxizität von MTX wird u. a. durch Hepatitis, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus und Fettleibigkeit erhöht; Alkohol sollte während der Behandlung konsequent gemieden werden (Nast et al., 2011). Auch zeigt MTX keine kontinuierliche Wirksamkeit: In einer Studie wurde bereits nach 24 Wochen bei 60,1% der Patienten ein Verlust des Ansprechens beobachtet (Reich et al., 2011). Absolute Gegenanzeigen für MTX-Gabe sind Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit, schwere Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, aktives Ulcus pepticum, vorbestehende Tuberkulose oder andere schwere Infektionen. Außerdem zeigt MTX Wechselwirkungen mit einer Reihe anderer Arzneimittel (z. B. Sulfonamide, Cyclooxygenase-Hemmer, Tetrazykline, Barbiturate, Retinoide, Leflunomid), was insbesondere bei Psoriasis-Patienten mit Komorbiditäten relevant ist und bei der Verordnung berücksichtigt werden muss (Nast et al., 2011). Aufgrund der erwähnten Nebenwirkungen sind während der Behandlung regelmäßige Laborkontrollen und sichere kontrazeptive Maßnahmen (bei Männern und Frauen bis mindestens 3 Monate nach Therapieende) notwendig (Nast et al., 2011).

Ciclosporin

Ciclosporin ist in Deutschland indiziert für die Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist (TEVA GmbH, 2014). Allerdings zeigten in einer Studie 42% der Patienten mit schwerer Psoriasis nach 6 Monaten bereits kein Ansprechen mehr (Shupack et al., 1997). Spätestens nach ein bis zwei Jahren ist die Indikation zur Fortsetzung einer Ciclosporin-Therapie aufgrund der potenziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z. B. Nephrotoxizität) besonders kritisch zu überprüfen (Nast et al., 2011). Deshalb wird Ciclosporin meist kurzzeitig als Intervalltherapie eingesetzt. Bei der Anwendung ist darüber hinaus eine Vielzahl an Arzneimittelinteraktionen und Gegenanzeigen zu bedenken: Absolute Gegenanzeigen sind Nierenfunktionsstörungen, nicht ausreichend kontrollierte Hypertonie, schwere Infektionskrankheiten und bestehende oder frühere Malignome. Zu den relativen Gegenanzeigen gehören z. B. vorangegangene potenziell karzinogene Therapien (z. B. PUVA mit einer kumulativen Gesamtdosis $>1000 \text{ J/cm}^2$), langjährige Vortherapie mit MTX, gleichzeitige Anwendung von Retinoiden oder Alkoholkrankheit. Während der Behandlung sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen nötig (Nast et al., 2011; TEVA GmbH, 2014).

Retinoide (Acitretin)

Das Vitamin A-Derivat Acitretin ist angezeigt zur Behandlung großflächiger und schwerer refraktärer Formen der Psoriasis (Dermapharm AG, 2012). Die Behandlung mit einer klinisch wirksamen Dosis ist jedoch oft mit einer hohen Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen

verbunden; eine Langzeitbehandlung wird bei Patienten mit Psoriasis nicht empfohlen (Nast et al., 2011; Dermapharm AG, 2012). Sehr häufig treten als unerwünschte Arzneimittelwirkungen A-Hypervitaminosen (mit Xerose der Haut und Schleimhäute und Cheilitis) sowie häufig Bindehautentzündungen auf (Nast et al., 2011; Dermapharm AG, 2012). Die Anwendung von Acitretin wird durch seine Teratogenität limitiert und ist für Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch, in Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Absolute Gegenanzeigen für eine Acitretin Therapie sind schwerwiegende Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Das Tragen von Kontaktlinsen, ein manifester Diabetes mellitus, Arteriosklerose und medikamentös eingestellte Hyperlipidämie gehören zu den relativen Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Acitretin. Alkoholmissbrauch muss vor und während der Behandlung sicher ausgeschlossen werden; die Anwendung sicherer kontrazeptiver Maßnahmen muss bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht nur während der Behandlung, sondern auch noch bis zwei Jahre nach Absetzen des Medikaments sichergestellt sein (Nast et al., 2011).

Biologika

Im Anwendungsgebiet von Apremilast (Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben) sind die Biologika Adalimumab (Humira[®]), Etanercept (Enbrel[®]), Infliximab (Remicade[®]) und Ustekinumab (Stelara[®]) zugelassen.

Sie werden invasiv über subkutane Injektion oder intravenöse Infusion verabreicht (Nast et al., 2011). Unter einer Therapie mit TNF- α -Inhibitoren ist das Risiko für maligne Erkrankungen, insbesondere Nicht-Melanom-Hautkrebs, leicht erhöht (Dommasch et al., 2011). Eine aktuelle retrospektive Studie von Levin et al. ergab eine hohe Therapieversagensrate und eine kurze durchschnittliche Therapiedauer bis zum Therapieabbruch für Adalimumab (50%, 256 Tage), Etanercept (60%, 237 Tage), Infliximab (68,4%, 292 Tage) und Ustekinumab (39%, 177 Tage) (Levin et al., 2014). Mögliche Erklärungen für einen Therapieabbruch können das Auftreten von Nebenwirkungen, aber auch das Nichtansprechen bzw. der Wirksamkeitsverlust z. B. durch die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen das Medikament („anti-drug-antibodies“; ADA) sein. In einer Studie mit Infliximab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis wurden Antikörper gegen das Arzneimittel in allen nicht ansprechenden Patienten gefunden (Pascual-Salcedo et al., 2011). Eine Gegenanzeige für die Anwendung von Biologika ist das Vorliegen aktiver oder latenter Infektionen wie z. B. Tuberkulose; Adalimumab und Infliximab sind zudem bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz kontraindiziert. Eine Anwendung der Biologika in Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen. Aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften enthalten die Fachinformationen der TNF- α -Inhibitoren u. a. besondere Warnhinweise bezüglich der gleichzeitigen Verabreichung von Lebendimpfstoffen, sowie des möglichen Auftretens von schweren und opportunistischen Infektionen, von Autoantikörpern, Tuberkulose-Neuerkrankung oder -reaktivierung, malignen und lymphoproliferativen Erkrankungen während der Behandlung (Abbvie GmbH & Co KG, 2014; MSD Sharp &

Dohme GmbH, 2014; Pfizer Pharma GmbH, 2014). Bei einer Behandlung mit Ustekinumab gelten besondere Warnhinweise bezüglich der gleichzeitigen Verabreichung von Lebendimpfstoffen sowie des Auftretens von Infektionen, malignen Tumoren und schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen (Janssen-Cilag GmbH, 2014).

Unterversorgung der Psoriasis in Deutschland

Fachleute sind sich einig, dass es eine gravierende Unterversorgung der Plaque-Psoriasis-Patienten mit adäquaten Therapeutika gibt (Nast et al., 2011; Armstrong et al., 2013). Zur topischen Behandlung werden in Deutschland am häufigsten Klasse III-Kortikosteroide und Calcipotriol verschrieben, zur systemischen Therapie am häufigsten Fumarsäureester und Methotrexat (Augustin et al., 2008a; Nast et al., 2008; Augustin et al., 2011c). Allerdings zeigen Patientenregisterdaten dermatologischer Praxen in Berlin und Brandenburg aus dem Jahr 2007, dass Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis in nur 31% der Fälle überhaupt mit systemischen Therapeutika behandelt wurden (Nast et al., 2008).

Auch in einer Umfrage der amerikanischen „National Psoriasis Foundation“ gaben 37% der Patienten mit einer betroffenen Körperoberfläche von 3-10% (in den USA bereits als mittelschwer klassifiziert) und 39% der Patienten mit BSA >10% (in den USA klassifiziert als schwere Plaque-Psoriasis) an, aktuell gar keine Therapie zu erhalten, und nur 26% der Patienten mit schwerer Verlaufsform wurden mit systemischer Therapie und/oder Phototherapie behandelt (Horn et al., 2007). Bei einer weiteren, multinationalen Umfrage wurden über 89% der Teilnehmer mit einer betroffenen Körperoberfläche von 10% oder mehr (BSA ≥10), wobei BSA >10 nach deutscher Klassifikation einer mittelschweren bis schweren Form entspricht, gar nicht oder nur mit topischen Therapeutika behandelt (Lebwohl et al., 2014).

Eine epidemiologische Studie unter mehr als 1500 Plaque-Psoriasis-Patienten (~49% hatten eine mittelschwere bis schwere Krankheitsform) von 48 dermatologischen Praxen in Deutschland zwischen 2004 und 2005 ergab, dass zwar 98% der Patienten innerhalb der letzten fünf Jahre mit topischen, aber nur 33% aller Patienten mit systemischen Therapeutika behandelt worden waren. Unter den Patienten mit schwerer Verlaufsform (PASI >20) hatten 54,6% keine systemische Therapie erhalten, obwohl diese anhand des Schweregrades laut S3-Leitlinie angezeigt wäre (Augustin et al., 2008a). In einer Folgestudie 2007 war dieser Prozentsatz zwar auf 37,9% zurückgegangen, dennoch bleibt die Versorgung der deutschen Psoriasis-Patienten suboptimal (Augustin et al., 2008b). Auch Patienten, die Zugang zu systemischer Therapie erhalten haben, haben zuvor oft Verzögerungen von bis zu drei Jahren erlebt. Gründe hierfür mögen komplexe und durch Laborwertkontrollen zeitintensive Behandlungen sowie das Risiko und die damit verbundenen Befürchtungen vor Nebenwirkungen sein (Maza et al., 2012).

Patientenunzufriedenheit mit zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten und mangelnde Therapie-Adhärenz

Patientenumfragen geben Auskunft zu Behandlungsstatus, subjektiv wahrgenommener Schwere der Erkrankung und der Zufriedenheit der Betroffenen mit der Behandlungssituation.

Im Jahr 2012 wurde eine große multinationale Umfrage in zufällig ausgewählten Stichproben der Gesamtbevölkerung in den USA, Kanada, Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und Großbritannien durchgeführt. Dabei wurden die Angaben von 3426 Psoriasis-Patienten (davon 406 aus Deutschland) erhoben („Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis“ / MAPP) (Lebwohl et al., 2014). In Ergänzung zur Darstellung der globalen Ergebnisse wurde die Umfrage zusätzlich für Deutschland ausgewertet (Celgene GmbH, 2014c). Bezogen auf die langfristige Sicherheit der einzelnen Therapieoptionen gaben ca. die Hälfte der Patienten (in Deutschland ~56%) an, Vorbehalte gegenüber den konventionell systemischen Medikamenten zu haben. Im Hinblick auf die Biologika äußerten sich 53% der Patienten (in Deutschland 49%) besorgt über die langfristigen Gesundheitsrisiken dieser Therapieoptionen. 57% bzw. 45% der Anwender von konventionellen bzw. biologischen systemischen Arzneimitteln (in Deutschland 54% bzw. 56%) haben bereits eine Therapie abgebrochen, wobei am häufigsten Sicherheit und Verträglichkeit sowie mangelnde oder keine Wirksamkeit als Gründe angegeben wurden. 85% der Patienten (in Deutschland 86%) berichteten außerdem, dass sie sich bessere Therapieoptionen wünschten, da ein Drittel (in Deutschland 38%) derer, die jemals Biologika bekommen haben, die Angst bzw. Sorge vor Injektionen als belastend empfanden (Celgene GmbH, 2014c; Lebwohl et al., 2014).

Andere Umfragen zeichnen ein ähnliches Bild der Unzufriedenheit (Stern et al., 2004; Christophers et al., 2006). So gaben 42% der Patienten dreier europäischer ambulanter Psoriasis-Kliniken, die hauptsächlich mit UV-B, Methotrexat, PUVA, Retinoiden und Ciclosporin behandelt wurden, an, dass sie mit ihren Therapien nicht zufrieden wären. In 10-50% der Fälle wurde über mangelndes Therapieansprechen berichtet (Christophers et al., 2006). Die Unzufriedenheit vieler Patienten mit dem Aufwand und den Begleiterscheinungen ihrer Behandlung scheint ein Faktor zu sein, der zu der häufig beobachteten mangelnden Therapie-Adhärenz unter Psoriasis-Patienten beiträgt (Nast et al., 2011; Thorneloe et al., 2013).

Zusammenfassende Definition des therapeutischen Bedarfs

Plaque-Psoriasis ist eine chronische Erkrankung, bei der die Patienten unter geröteten, stark juckenden und schuppigen Hautstellen und oft zusätzlich unter schmerzhaften Nagelveränderungen leiden. Die sichtbaren Effloreszenzen der Haut, vor allem im Bereich des Kopfes und der Hände, sowie die Veränderungen der Nägel führen zur Stigmatisierung der Erkrankten und zum Rückzug aus dem sozialen Leben, was mit erheblichen anhaltenden Einbußen der Lebensqualität einhergeht.

Bisherige Behandlungsoptionen mit konventionellen oder biologischen Systemtherapeutika haben diverse Einschränkungen, die eine Langzeitmedikation erschweren. Dazu zählen je nach Medikament z. B. bei Methotrexat die Gefahr von Organschäden wie der Leber oder des hämatopoetischen Systems, weshalb regelmäßige Laborkontrollen nötig sind. Zusätzlich erschweren mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Kontraindikationen das Behandlungsregime. Bei der Therapie mit Biologika besteht das erhöhte Risiko von opportunistischen Infektionen, der Tuberkulosereaktivierung oder auch die Möglichkeit des Wirksamkeitsverlusts durch Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen das

Medikament. Diese Limitationen der bisherigen Behandlungsmöglichkeiten spiegeln sich sowohl in hohen Therapie-Abbruchraten mit den bisherigen Medikationen als auch in Patientenumfragen wider, in denen am häufigsten Sicherheit und Verträglichkeit sowie mangelnde oder keine Wirksamkeit als Gründe für einen Therapieabbruch angegeben wurden. Vorbehalte vieler Patienten gegenüber der invasiven Applikationsform der Biologika sind ein zusätzlicher limitierender Faktor der Behandlung. Aus den genannten Gründen ergibt sich ein therapeutischer Bedarf für neue Therapiealternativen zur Behandlung der Plaque-Psoriasis mit guter Wirkung, gutem Sicherheitsprofil und guter Verträglichkeit, die zur Verbesserung der Lebensqualität führen. Dabei sollten idealerweise auch schwer therapierbare Körperregionen wie die Kopfhaut und der Nagelbereich behandelt werden können.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Apremilast

Wirksamkeit und Lebensqualität

Apremilast (Otezla[®]) zeigte in drei großen, multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien eine signifikante Verbesserung der Hautsymptome inklusive des stark belastenden Juckreizes der betroffenen Hautstellen. Dies zeigte sich in der jeweils signifikanten Verbesserung des Endpunktes PASI, der die Größe der betroffenen Hautfläche und die Ausprägung der Effloreszenzen, gewichtet nach der betroffenen Körperregion, abbildet, und des auf einer visuellen Analogskala (Visual Analogscale (VAS)) markierten Pruritus-Wertes (Pruritus-VAS-Wert), der die vom Patienten gefühlte Stärke des Juckreizes erfasst. Zusätzlich zeigte Apremilast auch eine gute Wirksamkeit in schwer therapierbaren Körperregionen wie der Kopfhaut und den Nägeln, was durch die signifikante Verbesserung des ScPGA und des NAPSII bestätigt wurde. Die signifikante Verbesserung des Erscheinungsbildes und der Symptome sowohl der Haut und der Nägel führten zu einer positiveren Selbsteinschätzung des Patienten und zu einer erleichterten und vermehrten Teilnahme am sozialen Leben. Diese signifikante Verbesserung der gesundheitsbedingten Lebensqualität durch Apremilast wurde anhand unabhängiger Fragebögen zur Lebensqualität, sowohl hautkrankheitsspezifisch (DLQI) als auch krankheitsübergeordnet (SF-36), gezeigt.

Sicherheit

Apremilast (Otezla[®]) zeigte in den klinischen Studien ein gutes Sicherheitsprofil und eine gute Verträglichkeit über 52 Wochen. Lediglich das unerwünschte Ereignis Diarrhoe trat im Vergleich zu Placebo in den ersten 16 Wochen unter Apremilast signifikant häufiger auf. Die Diarrhoe war meist mild oder moderat in der Ausprägung, trat meist innerhalb der ersten zwei Wochen der Behandlung auf und ging bei den meisten Patienten innerhalb der ersten Behandlungswochen wieder zurück. Die gute Verträglichkeit zeigte sich auch in einer niedrigen Studienabbruchrate von 4,7% (Placebo: 4,3%) aufgrund unerwünschter Ereignisse (siehe Modul 4A Tabelle 4-43 und Abschnitt 4.4.2). Außer der Überempfindlichkeit gegenüber Apremilast oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels oder dem Vorliegen einer Schwangerschaft bestehen keine Kontraindikationen für die Anwendung (Celgene Europe Limited, 2015). Im Unterschied zu einer Biologikabehandlung ist vor einer Apremilast-Therapie keine Tuberkulostestung notwendig, da kein Risiko für eine Reaktivierung einer latenten Tuberkulose durch die Therapie mit Apremilast identifiziert

wurde (Celgene Corporation, 2013). Auch regelmäßige Laboruntersuchungen (wie z. B. Blutbild oder Leberenzymwerte) sind – anders als z. B. bei einer Therapie mit Methotrexat - während der Einnahme von Apremilast nicht indiziert, was Ärzte und Patienten entlastet (Abbvie GmbH & Co KG, 2014; Janssen-Cilag GmbH, 2014; Lebwohl et al., 2014; medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2014; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014; Pfizer Pharma GmbH, 2014; Celgene Europe Limited, 2015).

Da es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, sind wirksame, sichere und verträgliche Therapieoptionen vonnöten, die von Ärzten und Patienten akzeptiert werden und für die Langzeittherapie geeignet sind.

Apremilast (Otezla[®]) wird oral angewendet und kann zusammen mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (Celgene Europe Limited, 2015). In seiner unkomplizierten, oralen Anwendung unterscheidet sich Apremilast von der invasiven Applikationsform der Biologika. Das Auftreten von Infusions- bzw. Injektionsreaktionen, wie bei Biologika häufig beobachtet, ist damit ausgeschlossen, und die Angst vor Spritzen und deren Nebenwirkungen, die Patienten vor einer Biologikatherapie zurückschrecken lässt (Lebwohl et al., 2014), stellt keinen Hinderungsgrund für eine Therapie mit Apremilast (Otezla[®]) dar. Als niedermolekularer Inhibitor ist Apremilast des Weiteren nicht immunogen, so dass kein Wirkungsverlust durch Antikörperbildung gegen das Medikament zu erwarten ist.

Apremilast (Otezla[®]) als oral einzunehmendes Medikament mit neuartigem, immunmodulierendem Wirkmechanismus bietet somit eine, auch in schwer therapierbaren Körperregionen effektive, nicht-invasive und gut verträgliche Behandlungsmöglichkeit der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis erwachsener Patienten die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Laut Fachinformation ist Apremilast (Otezla[®]) indiziert für die Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf

eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben (Celgene Europe Limited, 2015). Die Patientengruppe mit der Erkrankung, für die Apremilast laut Fachinformation in Deutschland zugelassen ist, wird im Folgenden als Zielpopulation bezeichnet.

Für die Schätzung der Prävalenz und der Inzidenz der Zielpopulation konnten nach Durchführung einer systematischen Literaturrecherche keine publizierten Angaben identifiziert werden. Die Herleitung erfolgte daher ausgehend vom übergeordneten Krankheitsbild der Psoriasis in fünf Schritten basierend auf dem Zulassungstext in der Fachinformation (Abbildung 3-5). Hierbei wurde einem dem chronischen Charakter der Psoriasis-Erkrankung gerecht werdenden Prävalenz-Modell gefolgt.

Herleitungsschritte für die Schätzung der Prävalenz der Zielpopulation:

- Schritt 1: Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung
- Schritt 2: Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung ≥ 18 Jahre
- Schritt 3: Anzahl der Patienten mit Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre
- Schritt 4: Anzahl der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre
- Schritt 5: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

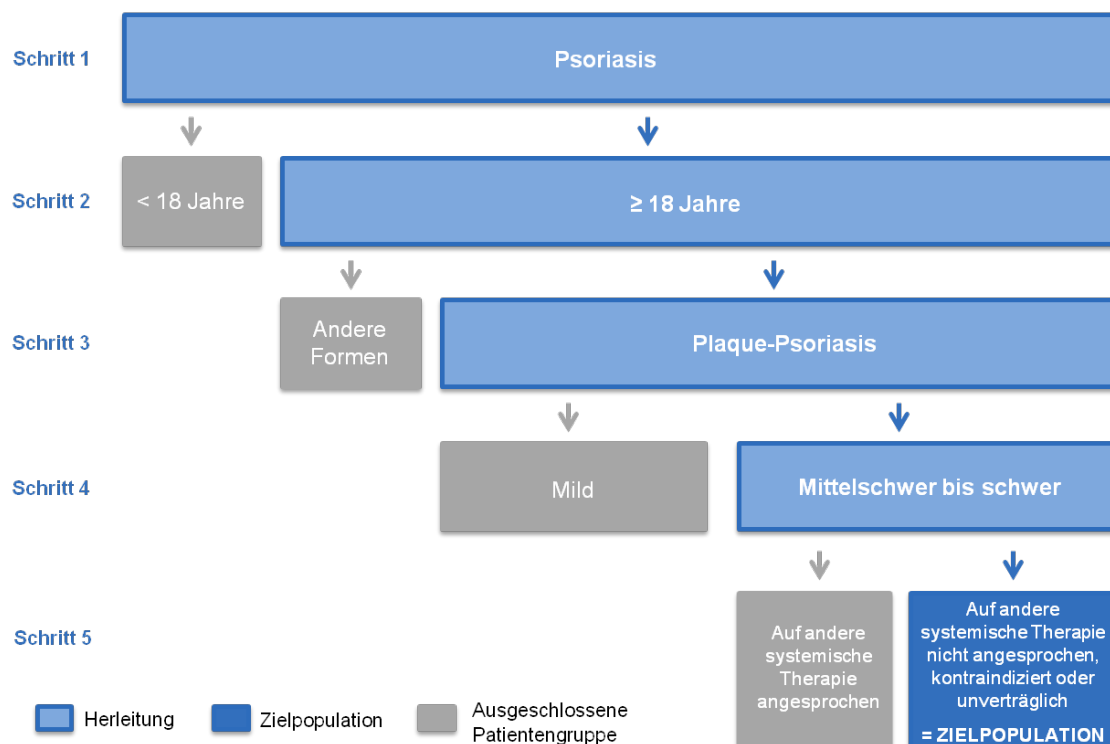


Abbildung 3-5: Grafische Illustration der fünf Schritte zur Herleitung der Zielpopulation

Ausgehend von der Psoriasis als übergeordnetem Krankheitsbild (Schritt 1) wurde die Population auf Patienten ≥ 18 Jahre eingeschränkt (Schritt 2). Die Alterseinschränkung erfolgte auf dieser Ebene, da sich die in der Literatur verfügbaren Prävalenzdaten der Patienten ≥ 18 Jahre überwiegend auf die Psoriasis als übergeordnetes Krankheitsbild und nicht auf die Plaque-Psoriasis - als die wenngleich häufigste klinische Manifestationsform der Psoriasis-Erkrankung - beziehen. In den folgenden Schritten wurden entsprechend der Zulassung von Apremilast die Prävalenz der Plaque-Psoriasis-Patienten (Schritt 3) mit mittelschwerem bis schwerem Krankheitsschweregrad (Schritt 4), die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, hergeleitet (Schritt 5; Zielpopulation). Die Alters- und Geschlechtsverteilung wurde für die Patienten mit einer Plaque-Psoriasis sowie für die Zielpopulation analysiert und dargestellt.

Für die Erstellung des Prävalenz-Modells wurde eine auf die Zielpopulation zugeschnittene Auswertung von Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen der *Gesundheitsforen Leipzig GmbH* herangezogen. In Ergänzung zu den Daten der Gesundheitsforen Leipzig GmbH, sowie zur Validierung und zur Ermittlung von Unsicherheiten der Schätzungen, wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Diese wurde gemäß den Anforderungen für Modul 4 in den Datenbanken Embase, Medline und Cochrane vorgenommen (siehe detaillierte Darstellung zu Suchstrategie und Selektionsprozess in Abschnitt 3.2.6). Die Publikationen des *Competenzzentrums Versorgungsforschung in der Dermatologie* (CVderm) am Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP) am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, geleitet von Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Augustin, wurden bei dieser systematischen Literaturrecherche als wesentliche Datenquellen identifiziert.

Zur Darstellung der Unsicherheit der Prävalenz-Schätzung wurde auf jeder Herleitungsebene ein unterer und oberer Wert für die Anzahl der Patienten ermittelt. Hierbei wurden die Ergebnisse aus der Analyse der Krankenkassendaten der Gesundheitsforen Leipzig GmbH den publizierten Daten aus der Versorgungsforschung des CVderm, sofern entsprechende Daten verfügbar waren, gegenübergestellt. Beide Datenquellen werden im Folgenden ausführlich vorgestellt. Zusätzliche Datenquellen, die sich aus der systematischen Literaturrecherche ergaben, werden an entsprechender Stelle des Prävalenz-Modells im jeweiligen Abschnitt diskutiert. Darüber hinausgehende ausführliche Informationen zum Ein- und Ausschluss von Literaturquellen finden sich ergänzend in Abschnitt 3.2.6.

Abrechnungsdaten der Gesundheitsforen Leipzig GmbH

Zur Analyse von Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen wurde die *Gesundheitsforen Leipzig GmbH* (im Folgenden als „Gesundheitsforen Leipzig“ bezeichnet) ausgewählt, weil mit ihrer „Deutschen Forschungsdatenbank für Abrechnungsinformationen der Krankenversicherung“ eine umfangreiche und repräsentative Datengrundlage vorliegt, die hinsichtlich der Größe und der Struktur des Datenpools mit den in der Literatur herangezogenen Datenquellen vergleichbar ist. Des Weiteren sind die Gesundheitsforen

Leipzig ein kompetenter Anbieter von indikationsspezifischen wissenschaftlichen Analysen auf Basis von Krankenkassendaten. Sämtliche Analysen wurden für die in der Forschungsdatenbank verfügbaren Jahre 2009 bis 2012 durchgeführt, wobei für die Darstellung der Prävalenz im Dossier die Daten des aktuellsten zur Verfügung stehenden Jahres 2012 verwendet wurden (die vergleichbaren Zahlenwerte der Jahre 2009, 2010 und 2011 finden sich im Bericht der Gesundheitsforen Leipzig (Gesundheitsforen Leipzig, 2014)). Für 2012 stehen anonymisierte Daten von rund 2,9 Mio. Versicherten von sieben bundesweiten gesetzlichen Krankenkassen zur Verfügung (Gesundheitsforen Leipzig, 2014). Welche Krankenkassen ihre Abrechnungsdaten zur Analyse im Rahmen der Forschungsdatenbank zur Verfügung stellen, unterliegt der Geheimhaltung und ist dem pharmazeutischen Unternehmer daher nicht bekannt. Neben den Stammdaten der Versicherten der teilnehmenden gesetzlichen Krankenkassen wie Alter und Geschlecht enthält die Datenbank die zugehörigen Abrechnungsdaten aller Leistungserbringer wie Apotheken, Krankenhäuser und niedergelassene über die kassenärztliche Vereinigung gemeldete Ärzte inklusive der abgerechneten ambulanten und stationären Diagnosen. Die Datensätze werden bei den teilnehmenden Krankenkassen so anonymisiert, dass die Abrechnungsdaten weiterhin einem Versicherten zugeordnet werden können, ein Personenbezug aber nicht mehr möglich ist. Damit könnten anonyme Patienten-Biografien unter Berücksichtigung der Leistungsdaten aller Leistungsbereiche aufgebaut werden und u. a. Behandlungspfade analysiert, Abhängigkeiten zwischen Diagnosen und Medikation dargestellt, oder Analysen zur leitliniengerechten Behandlung durchgeführt werden.

Die Bewertung der Repräsentativität des Datensatzes der Gesundheitsforen Leipzig war anhand des Vergleichs ausgewählter soziodemographischer Kenngrößen mit den zuletzt für 2011 veröffentlichten Daten des Bundesversicherungsamts (BVA) für die gesamte Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) möglich. Dabei wurde bestätigt, dass der Versichertenstamm der Gesundheitsforen Leipzig sowohl hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung (Abbildung 3-6) als auch der Verteilung der Morbidität der gesamten GKV-Versichertenpopulation entspricht (Gesundheitsforen Leipzig, 2014). Die Verteilung der Morbidität im Vergleich zu den BVA-Daten wird in Abbildung 3-7 beispielhaft anhand der Verteilung der ambulanten Diagnosen auf einzelne Diagnosegruppen dargestellt. Ein Vergleich weiterer Parameter der Morbidität wie bspw. der stationären Diagnosen oder Arzneimittelverordnungen findet sich im Bericht der Gesundheitsforen Leipzig (Gesundheitsforen Leipzig, 2014).

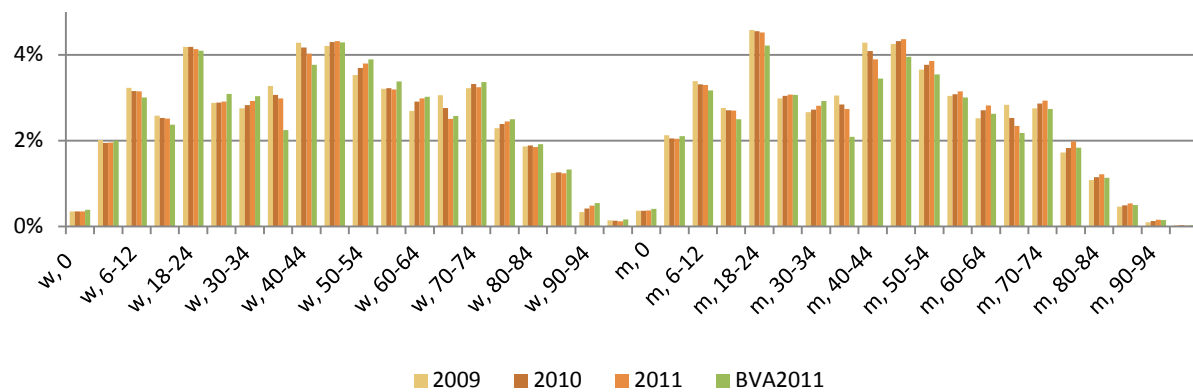


Abbildung 3-6: Alters- und Geschlechtsverteilung in der Forschungsdatenbank der Gesundheitsforen Leipzig im Vergleich zu den BVA-Daten über alle GKV-Versicherten in 2011 (Gesundheitsforen Leipzig, 2014)

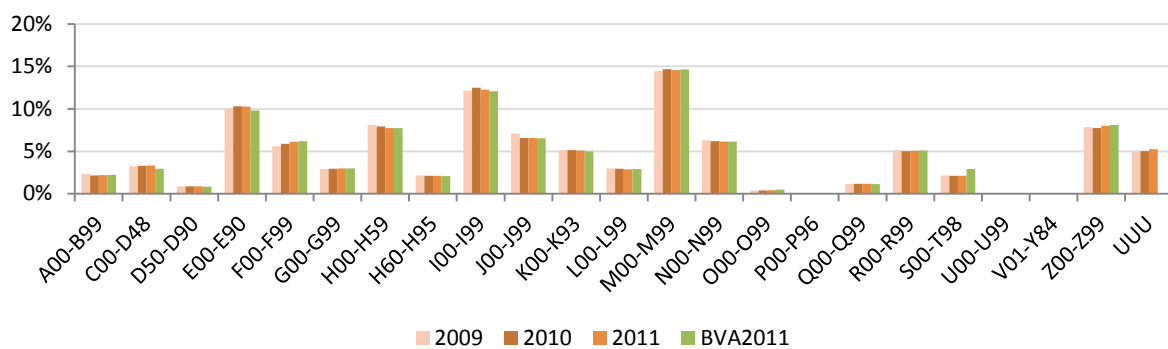


Abbildung 3-7: Verteilung ambulanter Diagnosen gemäß ICD-10-Kodierung in der Forschungsdatenbank der Gesundheitsforen Leipzig im Vergleich zu den BVA-Daten über alle GKV-Versicherten in 2011 (Gesundheitsforen Leipzig, 2014)

Zur Bestimmung der Plaque-Psoriasis-Patienten in den Abrechnungsdaten der Gesundheitsforen Leipzig wurden die Diagnosecodes auf Basis der ICD-10-Klassifikation des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herangezogen. Gemäß der aktuellen Klassifikation für 2014 sowie 2015 (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, 2013; Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, 2014), die für die Psoriasis im Analysezeitraum von 2009 bis 2012 identisch war, stehen dem behandelnden Arzt folgende ICD-10-Codes bei der Abrechnung der Behandlung eines Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung zur Verfügung (Tabelle 3-4):

Tabelle 3-4: ICD-10-Codes der Psoriasis (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, 2014)

ICD-10 ¹	Bezeichnung
L40.-	Psoriasis
L40.0	Psoriasis vulgaris ² Inkl.: Psoriasis nummularis
L40.1	Generalisierte Psoriasis pustulosa Inkl.: Impetigo herpetiformis; Psoriasis pustulosa, Typ Zumbusch
L40.2	Akrodermatitis continua suppurativa [Hallopeau]
L40.3	Psoriasis pustulosa palmoplantaris
L40.4	Psoriasis guttata
L40.5†	Psoriasis-Arthropathie ³ (M07.0*, M07.1*, M07.2*, M07.3*, M09.0*) ⁴
L40.8	Sonstige Psoriasis Inkl.: Psoriasis inversa
L40.9	Psoriasis, nicht näher bezeichnet
¹ ICD-10: International Classification of Diseases, 10. Revision ² Plaque-Psoriasis ³ Psoriasis-Arthritis ⁴ M07.0: Distale interphalangeale Arthritis psoriatica, M07.1: Arthritis mutilans, M07.2: Spondylitis psoriatica, M07.3: Sonstige psoriatische Arthritiden, M09.0: Juvenile Arthritis bei Psoriasis † Kreuz-Code = Primärkode * Stern-Code = Nur in Verbindung mit Primärkode zu verwenden (siehe Kreuz-Stern-System in ICD-10-Klassifikation des DIMDI) (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, 2014)	

Die Plaque-Psoriasis stellt unter den klinischen Erscheinungsformen der Psoriasis mit einem Patientenanteil von etwa 85% die häufigste klinische Manifestationsform dar und wird in der medizinischen Fachsprache auch als *Psoriasis vulgaris* bezeichnet (Nast et al., 2008; Nast et al., 2011), so auch in der Bezeichnung des spezifischen Codes L40.0 der ICD-10-Klassifikation gemäß DIMDI. Im Sinne der Vereinheitlichung wurde in diesem Dossier auch für den ICD-10-Code L40.0 durchgängig der synonyme Begriff *Plaque-Psoriasis* verwendet.

Neben der Plaque-Psoriasis (L40.0) umfasst der übergeordnete ICD-10-Code L40.- mit der Bezeichnung „Psoriasis“ auch die eher selteneren Psoriasis-Subtypen Psoriasis pustulosa (L40.1), Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) (L40.2), Psoriasis pustulosa palmoplantaris (L40.3), Psoriasis guttata (L40.4), und Psoriasis inversa (L40.8) (Nast et al., 2011; Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, 2014). Bei diesen Subtypen handelt es sich um Mischformen bzw. atypische Erscheinungsformen, die klinisch zumeist mit einer Plaque-Psoriasis einhergehen. Bei der Psoriasis-Arthritis, kodiert über L40.5, handelt es sich hingegen um ein durch eine zusätzliche Gelenkbeteiligung charakterisiertes Krankheitsbild. Für den ICD-10-Code L40.9 „Psoriasis, nicht näher bezeichnet“ wurde in den Auswertungen der Gesundheitsforen Leipzig festgestellt, dass

dieser Code regelmäßig gemeinsam mit dem Code L40.0 „Plaque-Psoriasis“ für einen Patienten verwendet wird (Gesundheitsforen Leipzig, 2014). Es ist anzunehmen, dass die Therapie der Plaque-Psoriasis-Patienten teilweise auch oder nur unter dem allgemeinen Code L40.9 „Psoriasis, nicht näher bezeichnet“ abgerechnet wird. Dies bestätigt eine Untersuchung des Instituts für Gesundheits- und Sozialforschung (IGES-Institut) aus dem Jahr 2012 zur Kodierqualität im ambulanten vertragsärztlichen Sektor (IGES Institut GmbH, 2012), die u.a. feststellt, dass spezifische und unspezifische Diagnosen häufig gleichzeitig vorkommen. Dies bedeutet, dass möglicherweise neben oder statt dem spezifischen Code auch ein allgemeiner Code (in unserem Beispiel L40.9 „Psoriasis, nicht näher bezeichnet“ statt L40.0 „Plaque-Psoriasis“) dokumentiert wird. In der Literatur finden sich Auswertungen zur Plaque-Psoriasis sowohl auf Basis des übergeordneten 3-stelligen ICD-10-Code L40.- (z.B. (Augustin et al., 2010)) als auch auf Basis des spezifischen vierstelligen ICD-10-Codes L40.0 (z.B. (Schäfer et al., 2011); (Augustin et al., 2011c)).

Für die in Abbildung 3-5 dargestellte schrittweise Herleitung der Zielpopulation im Rahmen der Auswertung der Gesundheitsforen Leipzig wurden auf Basis der vorangegangenen Erläuterungen die folgenden ICD-10-Codes herangezogen:

Für die Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung (Schritt 1) und die Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung ≥ 18 Jahre (Schritt 2) wurde der übergeordnete Diagnosecode L40.- verwendet. Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten mit einer Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre (Schritt 3) wurde ebenfalls der übergeordnete ICD-10-Code L40.- herangezogen. Die mit einer Psoriasis-Arthritis diagnostizierten Patienten (L40.5) wurden jedoch unter der Annahme heraus gerechnet, dass hier die Gelenkbeteiligung die Therapiewahl bestimmt. Die Psoriasis-Arthritis-Patienten mit dem ICD-10-Code L40.5 werden in Modul 3B separat erfasst. Für die Ermittlung der Patientenzahlen mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre (Schritt 4) sowie der Patienten in der Zielpopulation (Schritt 5) wurde der für die Plaque-Psoriasis spezifische Diagnosecode L40.0 verwendet, da die Einteilung in Krankheitsschweregrade nur in dieser Manifestationsform existiert. Die zugrunde liegenden Annahmen werden bei der folgenden Darstellung der jeweiligen Schritte ausführlich dargelegt. Wie bereits oben erwähnt, stammen die herangezogenen Werte aus der Analyse der Gesundheitsforen Leipzig einheitlich aus dem in der Forschungsdatenbank verfügbaren aktuellsten Analysejahr 2012. Die für die anderen Jahre 2009, 2010 und 2011 ermittelten, grundsätzlich vergleichbaren Werte finden sich im Bericht der Gesundheitsforen Leipzig (Gesundheitsforen Leipzig, 2014). Zur besseren Nachvollziehbarkeit der berechneten Werte für das Jahr 2012, wurde eine Zusammenfassung des Berichts der Gesundheitsforen Leipzig mit ergänzenden Erläuterungen erstellt (Celgene GmbH, 2014b).

Publizierte Versorgungsforschungsdaten des CVderm

Das CVderm am IVDP, geleitet von Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Augustin, initiiert und publiziert Versorgungsstudien mit unterschiedlichen Fragestellungen. Hierzu zählen namentlich die PsoCare-Reihe (GKV-Versorgungsanalyse auf Basis von Sekundärdaten der Gmünder Ersatzkasse), die PsoHealth-Reihe (Nationale Versorgungsstudie zur Psoriasis), die

PsoEpi-Reihe (Epidemiologische Untersuchung an Werktätigen), die internetgestützte PsoWeb-Befragung zur Erfassung von Versorgungsdaten, die PsoReal-Befragung von Mitgliedern einer Patientenorganisation sowie das PsoBest-Psoriasisregister zur Therapie mit Biologika und Systemtherapeutika. Im Folgenden werden die genannten Studienreihen des CVderm, die hinsichtlich ihrer Relevanz für das Prävalenzmodell gesichtet wurden, kurz beschrieben:

- **PsoCare-Reihe:** In den PsoCare-Studien wurden die Abrechnungsdaten aus dem Routinedatensatz der Gmünder Ersatzkasse (GEK) in verschiedenen Bezugsjahren betrachtet. Bisher wurden die Ergebnisse von 3 PsoCare-Studien aus den Jahren 2005, 2007 und 2009 auf Basis eines Versichertenstamms von 1,3-1,6 Mio. GEK-Versicherten publiziert. Die GEK-Versicherten wurden insbesondere auf das Vorliegen einer Psoriasis-Diagnose (ICD-10-Code: L40.-) sowie der zugehörigen Arzneimitteltherapie untersucht (Augustin et al., 2010; Augustin et al., 2011c; Schäfer et al., 2011; Augustin et al., 2012; Augustin et al., 2013).
- **PsoHealth-Reihe:** Bei den PsoHealth-Studien handelt es sich um prospektive Fragebogenerhebungen in dermatologischen Praxen und Klinikambulanzen in Deutschland. Es wurden nur Patienten mit einer Plaque-Psoriasis mit oder ohne Psoriasis-Arthritis ≥ 18 Jahre eingeschlossen. In der Studienphase 1 aus dem Jahr 2004/2005 wurden 1.511 Patienten analysiert und in der Studienphase 2 aus dem Jahr 2007 waren es 2.009 Patienten. Neben soziodemographischen Daten wurden klinische Parameter wie PASI oder BSA sowie Angaben zur Arzneimitteltherapie der Patienten erhoben (Augustin et al., 2008a; Augustin et al., 2008b).
- **PsoEpi-Reihe:** Die PsoEpi-Studien stellen epidemiologische Querschnittsstudien dar, bei denen Werktätige in bundesweit 165 Betrieben im Rahmen eines Hautkrebs-Screenings von einem Dermatologen auf das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis untersucht wurden. In der ersten Studienphase im Zeitraum 2001 bis 2005 waren 48.665 Werktätige und in der zweiten Studienphase im Zeitraum 2004 bis 2009 90.880 Werktätige, jeweils im Alter von 16 bis 70 Jahren, eingeschlossen (Schaefer et al., 2008; Augustin et al., 2011b).
- **PsoWeb:** Bei PsoWeb handelt es sich um eine internetgestützte Befragung (NHWS = National Health and Wellness Survey), bei der 15.000 erwachsene Plaque-Psoriasis-Patienten und Nicht-Betroffene in 2007 in Deutschland zu medizinischer Ressourcennutzung, Arbeitsproduktivität und gesundheitsbezogener Lebensqualität befragt wurden. Bei den identifizierten Plaque-Psoriasis-Patienten wurde zudem der Krankheitsschweregrad abgefragt (Augustin et al., 2011a).

- **PsoReal:** Im Rahmen der Versorgungsstudie PsoReal wurde eine bundesweite Befragung von Mitgliedern der größten deutschen Patientenorganisation „Psoriasis-Bund“ im Jahr 2008 durchgeführt. Insgesamt wurden 6.923 Fragebögen als Beilage zu einer Ausgabe des PsoMagazins verschickt. Im Ergebnis nahmen 2.449 Patienten ≥ 18 Jahre mit einer Plaque-Psoriasis teil. Neben den soziodemographischen Daten der Patienten wurde die aktuelle Arzneimitteltherapie und das Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis untersucht (Langenbruch et al., 2012). Die Ergebnisse dieser Studie konnten im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation in der Indikation Plaque-Psoriasis nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 3.2.6).
- **PsoBest:** Das Deutsche Psoriasisregister PsoBest bezeichnet eine nicht-interventionelle Registerstudie in dermatologischen Praxen und Klinikambulanzen (seit 2008). In die Studie sind nur Patienten ≥ 18 Jahre eingeschlossen, die eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen und neu auf ein Biologikum oder ein Systemtherapeutikum eingestellt wurden. Zum 31.12.2012 nahmen 2.556 Patienten an der Studie teil. Neben soziodemographischen Daten werden klinische Parameter wie PASI oder BSA, Angaben zur aktuellen und vergangenen Arzneimitteltherapie sowie zu Komedikationen der Patienten erhoben (Augustin et al., 2014). Die Ergebnisse dieser Studie konnten im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation in der Indikation Plaque-Psoriasis nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 3.2.6).

Prävalenz der Zielpopulation in Deutschland

Im Folgenden wird die Prävalenz der Zielpopulation in fünf Schritten hergeleitet (gemäß Abbildung 3-5), ausgehend von der Anzahl derjenigen Patienten, die von einer Psoriasis-Erkrankung betroffen sind.

Schritt 1: Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung

In der Auswertung der bundesweiten Krankenkassendaten der Gesundheitsforen Leipzig basierend auf 2,9 Mio. GKV-Versicherten im Jahr 2012 wurde unter Verwendung des übergeordneten ICD-10-Codes L40.- eine Periodenprävalenzrate für die Grunderkrankung Psoriasis von 2,08% ermittelt (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014). Dieser Wert konnte mit der Publikation Matusiewicz et al. validiert werden: Hier wurden bundesweite Krankenkassendaten von 6,7 Mio. GKV-Versicherten aus dem Jahr 2007 ausgewertet, wobei sich eine Periodenprävalenzrate für die Psoriasis von 2,10% ergab (Matusiewicz et al., 2014). Als Ergänzung zu den bundesweiten Kassendaten wurde eine regionale Auswertung von Krankenkassendaten in der Region Nordbaden in Süd-West-Deutschland identifiziert (Schlander et al., 2008). Von 2,2 Mio. GKV-Versicherten hatten hier 44.735 Versicherte eine Psoriasis-Diagnose mit dem übergeordneten Diagnosecode L40.-, was einer Periodenprävalenzrate für die Psoriasis von 2,00% im Jahr 2003 entspricht. Beide Literaturquellen stützen den Wert der Gesundheitsforen Leipzig.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden darüber hinaus nur in der PsoCare-Reihe des CVderm vergleichbare Angaben gefunden. In dieser Studienreihe wurden die Versichertendaten der bundesweit tätigen GEK in verschiedenen Bezugsjahren auf das Vorliegen einer Psoriasis-Diagnose mit dem ICD-10-Code L40.- untersucht. In der ersten Studienphase wurden im Jahr 2005 von 1,3 Mio. Versicherten 33.981 Psoriasis-Patienten identifiziert. Dies entspricht einer Periodenprävalenzrate von 2,53% für 2005 (PsoCare 1) (Augustin et al., 2010; Schäfer et al., 2011). In der zweiten Studienphase fanden sich unter den 1,4 Mio. Versicherten der GEK in 2007 34.728 Psoriasis-Patienten. Für das Jahr 2007 wurde somit eine Periodenprävalenzrate von 2,40% berichtet (PsoCare 2) (Augustin et al., 2011c; Augustin et al., 2012). In der dritten Studienphase wurde insbesondere die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis untersucht, ausgewertet und publiziert (PsoCare 3). Als Ausgangspunkt für die Analyse wurde jedoch auch der gesamte Versichertenstamm der GEK ohne Alterseinschränkung hinsichtlich der Prävalenz der Psoriasis betrachtet. Im Jahr 2009 litten 38.741 der 1,6 Mio. GEK-Versicherten an einer Psoriasis (Augustin et al., 2013). Dies entspricht einer Periodenprävalenzrate von 2,36% für das Jahr 2009. Da es sich bei dieser letzten Studienphase (PsoCare 3) um die aktuellste Auswertung im Rahmen der PsoCare-Reihe handelt und in der Literatur keine alternativen Angaben zur Prävalenz der Psoriasis vorlagen, ging diese als oberer Wert in die Betrachtung ein (Augustin et al., 2013). Die Periodenprävalenzrate aus der Auswertung der Gesundheitsforen Leipzig in Höhe von 2,08% für das Jahr 2012 wurde somit als unterer Wert angenommen (Tabelle 3-5).

Zusammenfassend wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung in Schritt 1 die Periodenprävalenzraten von 2,08% bzw. 2,36% als unterer bzw. oberer Wert gemäß den bundesweiten Krankenkassendaten der Gesundheitsforen Leipzig für 2012 (Gesundheitsforen Leipzig, 2014) bzw. der GEK für 2009 (PsoCare 3; (Augustin et al., 2013)) basierend auf dem ICD-10-Code L40.- ermittelt. Zur Berechnung der Patientenzahl wurde als Basis die deutsche Gesamtbevölkerung mit 80.523.746 Menschen zum Stichtag 31.12.2012 herangezogen (Statistisches Bundesamt, 2014). Demnach ergeben sich im Jahr 2012 1.674.894 bis 1.900.360 Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung in Deutschland (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in 2012 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (unterer und oberer Wert) - Schritt 1

		unterer Wert	oberer Wert
<i>Schritt 1: Psoriasis</i>	Prävalenzrate	2,08% ¹	2,36% ²
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung) ³	1.674.894	1.900.360
¹ Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.-) (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014) ² PsoCare 3 (ICD-Code: L40.-) (Augustin et al., 2013) ³ Deutsche Bevölkerung zum 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 80.523.746			

Die in diesem Schritt resultierenden Patientenzahlen auf Basis von Abrechnungsdaten spiegeln nur die behandelten und mit Diagnosecode erfassten Patienten wider. Die nicht behandelten Patienten werden in Abrechnungsdaten nicht erfasst und können auch nicht auf Basis von sonstigen Datenquellen valide bestimmt werden. Aus diesem Grund stellen die ermittelten Patientenzahlen - auch im oberen Wert - tendenziell eine Unterschätzung der tatsächlichen Patientenzahlen dar. Dies gilt auch für die im Folgenden herangezogenen Auswertungen auf Basis von Abrechnungsdaten.

Schritt 2: Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung ≥ 18 Jahre

In der Auswertung der bundesweiten Krankenkassendaten der Gesundheitsforen Leipzig wurde für die Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung ≥ 18 Jahre unter Verwendung des übergeordneten ICD-10-Codes L40.- eine Periodenprävalenzrate von 2,44% im Jahr 2012 ermittelt (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014). Dieser Wert konnte wie in Schritt 1 mit der Publikation Matusiewicz et al. validiert werden: Auf Basis von Krankenkassendaten von 6,7 Mio. GKV-Versicherten ergab sich hier für die gleiche Patientengruppe eine Periodenprävalenzrate von 2,44% (gemäß Publikation 138.338 Psoriasis-Patienten abzüglich 4.499 Psoriasis-Patienten ≤ 18 Jahre geteilt durch 6.699.125 Versicherte abzüglich 1.215.684 Versicherte ≤ 18 Jahre) im Jahr 2007 (Matusiewicz et al., 2014). Diese Auswertung stützt die in der Analyse der Gesundheitsforen Leipzig ermittelte Periodenprävalenzrate von 2,44% in 2012 (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014). Die in Schritt 1 zur Validierung herangezogene Publikation von regionalen Krankenkassendaten in der Region Nordbaden (Schlander et al., 2008) berichtet keine Prävalenzdaten für Psoriasis-Patienten ≥ 18 Jahre und konnte daher in diesem sowie in den folgenden Schritten nicht verwendet werden.

Im Rahmen der Literaturrecherche finden sich darüber hinaus, sowohl in den Publikationen des CVderm als auch in den Publikationen anderer Autoren, nur in der aktuellsten Studienphase der PsoCare Studienreihe, PsoCare 3 aus dem Jahr 2009, Angaben zu Psoriasis-Patienten ≥ 18 Jahre. In der PsoCare 3-Studie wurden, wie bereits erwähnt, bundesweite Krankenkassendaten aus dem Jahr 2009 mit dem Fokus auf Psoriasis-Patienten < 18 Jahre ausgewertet (Augustin et al., 2013). Da hier als Ausgangswert auch der gesamte Versichertenstamm der GEK im Jahr 2009 genannt wurde, ließ sich im Umkehrschluss aber auch eine Aussage über die Prävalenz der Psoriasis bei Patienten ≥ 18 Jahre treffen. Von 38.741 Psoriasis-Patienten waren 1.313 < 18 Jahre und damit 37.428 Patienten ≥ 18 Jahre. Bezogen auf die aus den Angaben in der Publikation errechnete Gesamtzahl von 1.349.671 Versicherten ≥ 18 Jahre (gemäß Publikation 1.642.852 Versicherte abzüglich 293.181 Versicherte < 18 Jahre) ergab sich als Periodenprävalenzrate für die Psoriasis ≥ 18 Jahre in dieser Auswertung ein Wert von 2,77% (37.428 Psoriasis-Patienten ≥ 18 Jahre geteilt durch 1.349.671 Versicherte ≥ 18 Jahre). Die Rate aus der PsoCare 3-Studie wurde wie auch im vorherigen Schritt als oberer Wert herangezogen (Tabelle 3-6). Da es sich bei der PsoCare 3-Studienpublikation primär um eine Analyse der Psoriasis-Therapie bei Kindern und Jugendlichen handelt und keine weitere Betrachtung der Patienten ≥ 18 Jahre erfolgte, konnten in den folgenden Schritten keine weiteren Daten aus dieser Publikation herangezogen werden.

Zusammenfassend ergeben sich für die Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung ≥ 18 Jahre die Periodenprävalenzraten von 2,44% bzw. 2,77% aus der Analyse der Gesundheitsforen Leipzig bzw. aus der PsoCare 3-Studie als unterer bzw. oberer Wert (Tabelle 3-6). Mit Bezug auf die deutsche Bevölkerung ≥ 18 Jahre von 67.468.196 zum 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014) sind dies entsprechend 1.646.224 bzw. 1.870.974 Psoriasis-Patienten ≥ 18 Jahre im Jahr 2012 (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in 2012 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (unterer und oberer Wert) - Schritt 1-2

		unterer Wert	oberer Wert
<i>Schritt 1: Psoriasis</i>	Prävalenzrate	2,08% ¹	2,36% ²
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung) ³	1.674.894	1.900.360
<i>Schritt 2: Psoriasis (≥ 18 Jahre)</i>	Prävalenzrate	2,44% ¹	2,77% ²
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung ≥ 18 Jahre) ⁴	1.646.224	1.870.974
¹ Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.-) (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014) ² PsoCare 3 (ICD-Code: L40.-) (Augustin et al., 2013) ³ Deutsche Bevölkerung zum 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 80.523.746 ⁴ Deutsche Bevölkerung ≥ 18 Jahre 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 67.468.196			

Aus Tabelle 3-6 ist ersichtlich, dass die Periodenprävalenzrate der Psoriasis von 2,44% bis 2,77% in der Bevölkerung ≥ 18 Jahre aus Schritt 2 gegenüber der Periodenprävalenzrate in der Gesamtbevölkerung von 2,08% bis 2,36% aus Schritt 1 erhöht ist. Dies ist mit der zunehmenden Häufigkeit der Erkrankung mit fortschreitendem Alter und einer deutlich geringeren Prävalenz bei Minderjährigen zu erklären (Augustin et al., 2010).

Schritt 3: Anzahl der Patienten mit Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre

In den Schritten 1 und 2 zur Herleitung der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung ≥ 18 Jahre wurden die Krankenkassendaten basierend auf dem übergeordneten ICD-10-Code L40.- herangezogen. Dieser umfasst neben der Plaque-Psoriasis (L40.0) als häufigste klinische Manifestationsform - wie bereits beschrieben - auch die eher selteneren Psoriasis-Subtypen Psoriasis pustulosa (L40.1), Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) (L40.2), Psoriasis pustulosa palmoplantaris (L40.3), Psoriasis guttata (L40.4), und Psoriasis inversa (L40.8) (Nast et al., 2011; Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, 2014). Bei den Subtypen handelt es sich um Mischformen bzw. atypische Erscheinungsformen, die klinisch zumeist mit einer Plaque-Psoriasis einhergehen. Der ICD-10-Code L40.9 „Psoriasis, nicht näher bezeichnet“ wird, wie zu Beginn des Kapitels beschrieben, alternativ zu den jeweiligen anderen Codes und somit auch größtenteils für die

Plaque-Psoriasis als häufigstem Subtyp der Psoriasis-Erkrankung verwendet. Bei der Psoriasis-Arthritis, kodiert durch L40.5, handelt es sich hingegen um ein durch eine zusätzliche Gelenkbeteiligung charakterisiertes Krankheitsbild. Aus diesem Grund wurden für die Herleitung der Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre zwar ebenfalls der übergeordnete ICD-10-Code L40.- verwendet, die Versicherten mit dem Diagnosecode L40.5 für Psoriasis-Arthritis jedoch heraus gerechnet und im separaten Modul 3B für die Psoriasis-Arthritis dargestellt. Eine detaillierte Auflistung der Patientenzahlen für alle vierstelligen ICD-10-Codes befindet sich im Bericht der Gesundheitsforen Leipzig (Gesundheitsforen Leipzig, 2014). Bei Anwendung der beschriebenen Vorgehensweise (L40.- abzüglich L40.5) ergab sich somit aus der Auswertung der Daten der Gesundheitsforen Leipzig im Jahr 2012 eine Periodenprävalenzrate von 2,21% für die Plaque-Psoriasis bei Patienten ≥ 18 Jahre (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014).

Wie in Schritt 2 bereits ausgeführt, konnten für die weitere Herleitung der Plaque-Psoriasis in Schritt 3 keine Krankenkassendaten aus der PsoCare-Studienreihe herangezogen werden. Stattdessen wurde aber in der Literatur eine Erhebung zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre identifiziert, die auf einer Bevölkerungsbefragung basiert. Es handelt sich hierbei um eine internetgestützte Befragung in 2007 (NHWS; auch PsoWeb genannt), in der bundesweit Psoriasis-Patienten und Nicht-Betroffene ≥ 18 Jahre zur medizinischen Ressourcennutzung, Arbeitsproduktivität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität befragt wurden. Von den 15.000 Befragten gaben 382 Personen (Punktprävalenzrate von 2,50%) die ärztlich bestätigte Diagnose Plaque-Psoriasis an (Augustin et al., 2011a). Diese Rate von 2,50% wurde als geeigneter oberer Wert bewertet, da hier auch Patienten erfasst wurden, die eine Plaque-Psoriasis-Diagnose hatten, aber aktuell nicht in ärztlicher Behandlung waren und somit nicht zwingend in Abrechnungsdaten der Krankenkassen erscheinen (Tabelle 3-7). Dies kommt zum Beispiel bei milden Verlaufsformen oder bei Unzufriedenheit mit derzeit möglichen Therapieoptionen vor.

In der epidemiologischen Studienreihe des CVderm, genannt PsoEpi, wurden in der ersten Studienphase im Zeitraum 2001 bis 2005 48.665 Werktätige zwischen 16 und 70 Jahre im Rahmen eines Hautkrebs-Screenings auf Hauterkrankungen durch einen Dermatologen untersucht und diagnostiziert. Es wurde hier eine Punktprävalenzrate von 2,10% für die Plaque-Psoriasis berichtet (Schaefer et al., 2008). In der zweiten Studienphase in 2004 bis 2009 wurden 90.880 Werktätige zwischen 16 und 70 Jahren untersucht und es ergab sich eine Punktprävalenzrate für die Plaque-Psoriasis von 2,03% (Augustin et al., 2011b). Da in dieser Studienreihe die Erkrankungen im Alter über 70 Jahre nicht berücksichtigt wurden und bei Werktätigen bereits ein besserer Gesundheitszustand vorausgesetzt werden kann, wurde eine leichte Unterschätzung der Prävalenz vermutet und die Werte in der Berechnung der Patientenzahlen zahlenmäßig nicht berücksichtigt.

In der Literatur wurden keine sonstigen Publikationen des CVderm oder anderer Autoren mit einer Darstellung der Prävalenz der Plaque-Psoriasis-Patienten ≥ 18 Jahre gefunden. Somit wurde - wie in den vorherigen Schritten auch - die in den Krankenkassendaten der Gesundheitsforen Leipzig ermittelte Periodenprävalenzrate für Patienten mit Plaque-Psoriasis

≥18 Jahre für 2012 in Höhe von 2,21% als unterer Wert und die Punktprävalenzrate von 2,50% aus der internetgestützten Bevölkerungsbefragung PsoWeb als oberer Wert herangezogen. Bei einer Bevölkerungszahl von 67.468.196 ≥18 Jahre entspricht dies 1.491.047 bis 1.686.705 Patienten im Jahr 2012 (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in 2012 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (unterer und oberer Wert) - Schritt 1-3

		unterer Wert	oberer Wert
<i>Schritt 1: Psoriasis</i>	Prävalenzrate	2,08% ¹	2,36% ²
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung) ³	1.674.894	1.900.360
<i>Schritt 2: Psoriasis (≥18 Jahre)</i>	Prävalenzrate	2,44% ¹	2,77% ²
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung ≥18 Jahre) ⁴	1.646.224	1.870.974
<i>Schritt 3: Plaque-Psoriasis (≥18 Jahre)</i>	Prävalenzrate	2,21% ⁵	2,50% ⁶
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung ≥18 Jahre) ⁴	1.491.047	1.686.705
¹ Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.-) (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014) ² PsoCare 3 (ICD-Code: L40.-) (Augustin et al., 2013) ³ Deutsche Bevölkerung zum 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 80.523.746 ⁴ Deutsche Bevölkerung ≥18 Jahre 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 67.468.196 ⁵ Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.- abzgl. L40.5) (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014) ⁶ PsoWeb (Augustin et al., 2011a)			

Wie in Tabelle 3-7 zusammengefasst, ist die Prävalenzrate der Plaque-Psoriasis-Patienten ≥18 Jahre mit einem unteren und oberen Wert von 2,21% und 2,50% in Schritt 3 geringfügig niedriger als die Prävalenzrate der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung ≥18 Jahre in Schritt 2 (2,44% bis 2,77%). Dies liegt daran, dass in der Prävalenzrate der übergeordneten Psoriasis-Erkrankungen aus Schritt 2 auch die Psoriasis-Arthritis erfasst ist.

Schritt 4: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis ≥18 Jahre

Der Krankheitsschweregrad wird in Abrechnungsdaten von Krankenkassen nicht erfasst. Daher wurde im Rahmen der Auswertung der Daten der Gesundheitsforen Leipzig angenommen, dass jeder über den ICD-10-Code identifizierte Plaque-Psoriasis-Patient, der mit einem Arzneimittel behandelt wird, das in der deutschen S3-Leitlinie für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis genannt wird (Nast et al., 2011) und entsprechend für die Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassen ist, auch tatsächlich an

Plaque-Psoriasis mit Schweregrad „mittelschwer bis schwer“ leidet. Unter Annahme dieser leitlinienkonformen Behandlung wurde die Arzneimittelverordnung damit als indirekter Indikator des Krankheitsschweregrades sowie eines chronischen Krankheitsverlaufs verwendet. Auf die Analyse der Krankenkassendaten bezogen heißt dies konkret, dass die Wirkstoffe Acitretin, Adalimumab, Ciclosporin, Etanercept, Fumarsäure-Derivate, Infliximab, Methotrexat, Methoxsalen (Psoralen für die PUVA-Therapie) und Ustekinumab berücksichtigt wurden (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014), da all diese als systemische Arzneimittel in der Plaque-Psoriasis in Deutschland zugelassen und gemäß S3-Leitlinie für die Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis als Therapieoptionen genannt werden (Nast et al., 2011). Die Datenauswertung über die Arzneimittel wurde auf Basis des siebenstelligen ATC-Codes entsprechend der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation des wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) in der zum Zeitpunkt der Auswertung aktuellsten Version 2014 vorgenommen (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2014).

Eine entsprechende Analyse der Gesundheitsforen Leipzig ergab, dass in 2012 10,57% der Patienten mit einer Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre eine gemäß S3-Leitlinie für mittelschwere bis schwere Ausprägungsformen vorgesehene systemische Arzneimitteltherapie erhielten (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014). Diese Analyse zum Schweregrad der Plaque-Psoriasis-Patienten wurde im Unterschied zum vorherigen Schritt bewusst basierend auf dem für die Plaque-Psoriasis spezifischen ICD-10-Code L40.0 vorgenommen, da ausschließlich für die Plaque-Psoriasis eine Krankheitsschweregrad-Einteilung in „mittelschwer bis schwer“ existiert (Nast et al., 2011) und die systemische Arzneimitteltherapie somit nur hier ein indirekter Indikator für einen mittelschweren bis schweren Krankheitsverlauf sein kann. Erscheinungsformen wie die Psoriasis pustulosa (L40.1), Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) (L40.2), Psoriasis pustulosa palmoplantaris (L40.3), Psoriasis guttata (L40.4), und Psoriasis inversa (L40.8) gehen nicht in die Beurteilung des Krankheitsschweregrades gemäß S3-Leitlinie ein.

In Ergänzung zu den Krankenkassendaten wurde, wie auch im Herleitungsschritt zuvor, die bereits oben erwähnte internetgestützte Bevölkerungsbefragung PsoWeb aus dem Jahr 2007 betrachtet (Augustin et al., 2011a). Hier gaben 28% der Plaque-Psoriasis Patienten ≥ 18 Jahre an, unter einer mittelschweren bis schweren Verlaufsform zu leiden. Dieser Wert ist ungeachtet einer tatsächlichen Versorgung mit systemischer Arzneimitteltherapie, sondern berücksichtigt die zuvor durch einen Arzt vorgenommene und dem Patienten mitgeteilte medizinische Einschätzung des Krankheitsschweregrades.

Im Vergleich zu der internetgestützten Bevölkerungsbefragung PsoWeb kommen epidemiologische Studien in dermatologischen Fachpraxen und Zentren bzw. Kliniken zu einem weit höheren Anteil von 39,0% bis 48,9% an mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis-Patienten ≥ 18 Jahre. Hierzu zählen die Ergebnisse der PsoHealth-Reihe von Augustin et al. mit einem Anteilswert von 48,9% (gemäß Publikation aus Summe von 29,5% „mittelschwer“ und 19,4% „schwer“ ermittelt) von 1.511 untersuchten Patienten in der ersten Studienphase in 2004/2005 sowie 39,0% (gemäß Publikation aus Summe von 27,4%

„mittelschwer“ und 11,6% „schwer“ ermittelt) von 2.009 untersuchten Patienten in der zweiten Studienphase in 2007 (Augustin et al., 2008a; Augustin et al., 2008b). Des Weiteren kommt die Befragung eines dermatologischen Zentrums an der Philipps-Universität Marburg aus dem Jahr 2010 mit einem Anteilswert von 48,9% (gemäß Publikation aus Summe von 18,8% „mittelschwer“ und 30,1% „schwer“ ermittelt) von 133 untersuchten Patienten zu einem vergleichbaren Ergebnis (Jacobi et al., 2013). Einen ähnlich hohen Anteilswert für die Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Krankheits Schweregrad entstammt den Daten eines Patientenregisters niedergelassener dermatologischer Praxen im Raum Berlin-Brandenburg aus dem Jahr 2006 (Nast et al., 2008). Im Rahmen dieses Patientenregisters wurden die Therapieentscheidungen, die während 4.797 Patientenbesuchen zwischen Januar und September 2006 getroffen wurden, von den teilnehmenden Ärzten mit Hilfe eines Standardformulars dokumentiert. Es wurde ein Anteil an mittelschweren bis schweren Krankheitsverläufen von 48% berichtet.

Insbesondere die sehr umfangreiche und deutschlandweit ausgelegte Studienreihe PsoHealth zeigt, dass in der fachärztlichen Versorgung ein höherer Anteil an mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis-Patienten zu erwarten ist. Milde Verlaufsformen hingegen werden tendenziell in der hausärztlichen Versorgung therapiert. Mit ca. 4.800 niedergelassenen Dermatologen und 61.000 Hausärzten in Deutschland (Schwarzeck, 2014) ist anzunehmen, dass der Anteil von 39,0-48,9% aus der Behandlung in Facharztpraxen und spezialisierten Kliniken eine Überschätzung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis-Patienten ≥ 18 Jahre darstellt. Daher wurden diese im Facharzt-Sektor erhobenen Werte von 39,0-48,9% zur Berechnung der Patientenzahlen nicht weiter berücksichtigt und der Wert von 28% aus der internetgestützten Bevölkerungsbefragung PsoWeb als realistischer oberer Wert erachtet, der auf einer medizinischen Einstufung des Krankheits Schweregrades „mittelschwer bis schwer“ basiert und gleichzeitig nicht auf die fachärztliche Versorgung beschränkt ist.

Zur Herleitung der Patientenzahlen in diesem Schritt konnten keine weiteren Publikationen des CVderm oder anderer Autoren herangezogen werden. Somit stellen die mit einer konventionell-systemischen oder biologischen Arzneimitteltherapie behandelten und damit in den Krankenkassendaten der Gesundheitsforen Leipzig erfassten Patienten mit 10,57% den unteren und die durch medizinische Beurteilung diagnostizierten Patienten der internetgestützten Bevölkerungsbefragung PsoWeb mit 28% den oberen Wert der in Deutschland prävalenten mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis-Patienten ≥ 18 Jahre dar (Tabelle 3-8). Als Basis zur Berechnung der absoluten Patientenzahlen in diesem Schritt 4 wurden jeweils die Patientenzahlen mit Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre aus Schritt 3 herangezogen. Es ergeben sich demnach 157.604 bis 472.277 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre im Jahr 2012 (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in 2012 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (untere und obere Grenze) - Schritt 1-4

		unterer Wert	oberer Wert
<i>Schritt 1: Psoriasis</i>	Prävalenzrate	2,08% ¹	2,36% ²
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung) ³	1.674.894	1.900.360
<i>Schritt 2: Psoriasis (≥18 Jahre)</i>	Prävalenzrate	2,44% ¹	2,77% ²
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung ≥18 Jahre) ⁴	1.646.224	1.870.974
<i>Schritt 3: Plaque-Psoriasis (≥18 Jahre)</i>	Prävalenzrate	2,21% ⁵	2,50% ⁶
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung ≥18 Jahre) ⁴	1.491.047	1.686.705
<i>Schritt 4: Mittelschwer bis schwer (≥18 Jahre)</i>	Anteilswert	10,57% ⁷	28,00% ⁶
	Patientenzahl in 2012 (Basis: Plaque-Psoriasis ≥18 Jahre)	157.604	472.277

¹ Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.-) (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014)
² PsoCare 3 (ICD-Code: L40.-) (Augustin et al., 2013)
³ Deutsche Bevölkerung zum 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 80.523.746
⁴ Deutsche Bevölkerung ≥18 Jahre 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 67.468.196
⁵ Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.- abzgl. L40.5) (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014)
⁶ PsoWeb (Augustin et al., 2011a)
⁷ Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.0) (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014)

Die breite Spanne an Patienten in diesem Schritt weist darauf hin, dass hinsichtlich der Bestimmung des mittelschweren bis schweren Krankheitsschweregrads große Unterschiede zwischen den herangezogenen Abrechnungsdaten von Krankenkassen und den medizinischen Patientendaten bestehen. Basierend auf der medizinischen Diagnosestellung für eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (28%) zeigen die Abrechnungsdaten, dass nur ca. ein Drittel dieser Patienten eine Arzneimitteltherapie bekommen (10,57%), die diesem Krankheitsschweregrad entspricht. Laut S3-Leitlinie sollten jedoch alle mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis-Patienten eine systemische Arzneimitteltherapie erhalten (Nast et al., 2011). Zwei Drittel dieser Patientengruppe scheinen dementsprechend nicht adäquat behandelt zu werden, was die im Folgenden beschriebene Auswertung im Rahmen der PsoCare 1-Studie bestätigt.

In der Krankenkassenstudie PsoCare 1 (Schäfer et al., 2011) wurde eine mit der Auswertung der Gesundheitsforen Leipzig vergleichbare Vorgehensweise zur Ermittlung des Krankheitsschweregrads gewählt. Dort wurden zur Charakterisierung einer mittelschweren

bis schweren Plaque-Psoriasis die Kriterien „mindestens ein Krankenhausaufenthalt und/oder die Verordnung eines definierten Arzneimittels“ herangezogen. Zur Definition der Plaque-Psoriasis wurde der übergeordnete Diagnosecode L40.- verwendet; eine Auswertung auf Basis des spezifischen Diagnosecodes L40.0 wurde hier nicht vorgenommen. Gemäß der genannten Kriterien für eine Charakterisierung einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis hatten 8,20% aller Versicherten mit Plaque-Psoriasis (ICD-10 L40.-) im Jahr 2005 eine Arzneimitteltherapie oder einen Krankenhausaufenthalt. Zu den definierten Arzneimitteln zählten in dieser Studie die Wirkstoffe Acitretin, Adalimumab, Ciclosporin, Efalizumab (nicht mehr zugelassen, deswegen in der Analyse der Gesundheitsforen Leipzig nicht berücksichtigt), Etanercept, Etretinat (nicht mehr zugelassen; dafür wurde Psoralen (PUVA) in der Analyse berücksichtigt), Fumarsäure (-derivate und -ester), Infliximab und Methotrexat. Die Datenauswertung erfolgte ebenfalls nach der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (ATC-Code) für die jeweiligen Arzneimittel. Der Anteilswert von 8,20% auf Basis des ICD-Codes L40.- dieser Publikation deckt sich mit dem Ergebnis der Gesundheitsforen Leipzig für den übergeordneten ICD-Code L40.-, der zusätzlich zu der oben genannten Erhebung mit 8,23% ermittelt und im Bericht dargestellt wurde (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014). In der Publikation von Schäfer et al. werden die Fälle aufgrund eines Krankenhausaufenthaltes nicht gesondert dargestellt (Schäfer et al., 2011). Es ist aber anzunehmen, dass dieser Anteil aufgrund der vorrangigen ambulanten Behandlung der Plaque-Psoriasis eher eine untergeordnete Rolle spielt (siehe Abschnitt 3.3.6).

Auch Schäfer et al. weist in seiner Publikation darauf hin, dass die hier für die Krankenkassendatenanalyse gewählten Indikatoren einer Systemtherapie einen deutlich „strengerem“ Maßstab der Schweregraderfassung darstellen, somit den Anteil der stark belasteten Psoriasis-Patienten voraussichtlich unterschätzen und diese Ergebnisse auch als Hinweis auf eine Unterversorgung der mittelschweren bis schweren Psoriasisfälle interpretiert werden können (Schäfer et al., 2011).

Die in Deutschland vorliegende Unterversorgung mit systemischen Arzneimitteltherapien wurde auch umfassend in der auf medizinischer Diagnostik basierenden Studie PsoHealth 1 von Augustin et al. aus dem Jahr 2004/2005 analysiert. Von 655 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bekamen nur 272 Patienten (42%) eine systemische Arzneimitteltherapie (Augustin et al., 2008a), obwohl laut S3-Leitlinie eigentlich die gesamte Patientengruppe mit Systemtherapeutika hätte behandelt werden sollen (Nast et al., 2011). Ähnliche Größenordnungen der Unterversorgung entstammen der in der Publikation Berger et al. dargestellten Studie in dermatologischen Praxen und Klinikambulanzen aus dem Jahr 2002 (Berger et al., 2005). Hier wurden 39,1% der 192 eingeschlossenen mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis-Patienten (18 bis 75 Jahre) in den letzten 12 Monaten mit einer systemischen Therapie behandelt. Auch in dem in Nast et al. beschriebenen Patientenregister wurden nur in 31% der dokumentierten Besuche von mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis-Patienten eine systemische Therapie verschrieben (Nast et al., 2008).

Schritt 5: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Das Anwendungsgebiet von Apremilast umfasst die Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben (Celgene Europe Limited, 2015). Im Rahmen der Analyse der Krankenkassendaten der Gesundheitsforen Leipzig wurde daher basierend auf den mit systemischen Arzneimitteltherapien behandelten Patienten (Arzneimittelauswahl siehe Schritt 4) evaluiert, welcher Anteil dieser Patienten entweder einen Therapiewechsel innerhalb der systemischen Arzneimitteltherapien in 2012 vollzogen hat oder bereits stabil auf einem Biologikum in 2012 therapiert wurde. Unter der Annahme, dass ein Therapiewechsel aufgrund von Therapieversagen, eintretender Kontraindikation oder Intoleranz notwendig geworden war, und dass bei den in 2012 auf dem gleichen Biologikum therapierten Patienten allein gemäß Fachinformation ebenfalls ein Therapieversagen, eine Kontraindikation oder Intoleranz vorausgegangen sein muss, wurde dieser Anteil an Therapiewechseln und Biologika-Patienten in 2012 für die Berechnung der Prävalenz der Zielpopulation von Apremilast zugrunde gelegt. Mit der Erfassung der nicht-wechselnden Biologika-Patienten wird der grundsätzlichen Prävalenzermittlung dieser Zielpopulation Rechnung getragen, da auch Patienten, die auf das Biologikum angesprochen haben, prinzipiell zur Zielpopulation gehören, wenngleich sie in der Versorgungsrealität möglicherweise nicht zur Verfügung stehen.

In der Auswertung der Krankenkassendaten der Gesundheitsforen Leipzig wurde auf Basis dieser erläuterten Annahme ermittelt, dass in 2012 23,51% der in Schritt 4 ermittelten Patientenzahl zur Zielpopulation gehören (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014). Zusammenfassend sei hier anzumerken, dass diese Herangehensweise aus zwei Gründen eher eine Unterschätzung darstellt: Zum einen sind diejenigen Patienten nicht erfasst, die die erste systemische Therapie abbrechen und aus welchen Gründen auch immer nicht auf eine zweite Therapie wechseln, aber grundsätzlich der Zielpopulation anzurechnen wären. Zum anderen werden möglicherweise die Therapiewechsel nicht berücksichtigt, die in der Zeit vor dem Betrachtungszeitraum - hier vor 2012 - stattgefunden haben. Um eine einheitliche Bezugsgröße heranzuziehen, wurde zur Ermittlung der Jahresprävalenz jedoch bewusst einheitlich in allen Herleitungsschritten alleinig das aktuellste Bezugsjahr 2012 berücksichtigt. Die Therapiewechsel in den Jahren 2009, 2010 bzw. 2011 wurden jeweils der Prävalenzherleitung für die Jahre 2009, 2010 bzw. 2011 zugeordnet (siehe Bericht Gesundheitsforen Leipzig; (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014)).

Es wurden keine weiteren Literaturstellen des CVderm oder anderer Autoren zur Herleitung der Prävalenz der Zielpopulation identifiziert, so dass 23,51% gemäß Gesundheitsforen Leipzig als unterer und oberer Wert in die Betrachtung eingingen (Tabelle 3-9). Dies erscheint auch fachlich legitim, da davon ausgegangen werden kann, dass bei tatsächlicher Behandlung aller Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis der Anteil der Therapiewechsler demjenigen entspricht, wie er aktuell in den Versorgungsdaten der Krankenkassen für die bereits heute behandelten Patienten schon beobachtet wird. Bezogen

auf die Patientenzahl für die mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre aus Schritt 4 ergibt sich für die Zielpopulation in Schritt 5 eine Spanne von 37.053 bis 111.032 Patienten in 2012.

Basierend auf den weiter unten ausführlich beschriebenen Annahmen zur Prävalenzentwicklung der Plaque-Psoriasis wurden diese Patientenzahlen für das Jahr 2015 fortgeschrieben und ebenfalls in Tabelle 3-9 dargestellt.

Auch in der Zielpopulation zeigt sich die breite Spanne an Patienten, die wie bereits im letzten Schritt beschrieben, auf eine Unterversorgung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis-Patienten mit systemischer Arzneimitteltherapie hinweist.

Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in 2012 und 2015 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (untere und obere Grenze) - Schritt 1-5

		unterer Wert	oberer Wert
<i>Schritt 1: Psoriasis</i>	Prävalenzrate	2,08% ¹	2,36% ²
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung) ³	1.674.894	1.900.360
<i>Schritt 2: Psoriasis (≥18 Jahre)</i>	Prävalenzrate	2,44% ¹	2,77% ²
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung ≥18 Jahre) ⁴	1.646.224	1.870.974
<i>Schritt 3: Plaque-Psoriasis (≥18 Jahre)</i>	Prävalenzrate	2,21% ⁵	2,50% ⁶
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung ≥18 Jahre) ⁴	1.491.047	1.686.705
<i>Schritt 4: Mittelschwer bis schwer (≥18 Jahre)</i>	Anteilswert	10,57% ⁷	28,00% ⁶
	Patientenzahl in 2012 (Basis: Plaque-Psoriasis ≥18 Jahre)	157.604	472.277
<i>Schritt 5: Zielpopulation</i>	Anteilswert	23,51% ⁷	23,51% ⁷
	Patientenzahl in 2012 ⁹ (Basis: mittelschwer bis schwer)	37.053	111.032
	Patientenzahl in 2015 ⁹ (gemäß Bevölkerungsentwicklung) ⁸	37.440	112.192

¹ Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.-) (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014)

² PsoCare 3 (ICD-Code: L40.-) (Augustin et al., 2013)

³ Deutsche Bevölkerung zum 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 80.523.746

⁴ Deutsche Bevölkerung ≥18 Jahre 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 67.468.196

⁵ Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.- abzgl. L40.5) (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014)

⁶ PsoWeb (Augustin et al., 2011a)

⁷ Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.0) (Celgene GmbH, 2014b; Gesundheitsforen Leipzig, 2014)

⁸ Deutsche Bevölkerungsprognose ≥18 Jahre (Statistisches Bundesamt, 2009)

⁹ Die für 2012 ermittelte Zielpopulation von 37.053 bis 111.032 wurde auf Basis der dt. Bevölkerung ≥18 Jahre mit 67.468.196 zum 31.12.2012 ermittelt⁴. Unter der Annahme, dass sich bis 2015 die Prävalenzraten nicht nennenswert ändern (siehe hierzu ausführlich Abschnitt Prävalenzentwicklung), ergeben sich mit einer vom statistischen Bundesamt für 2015 geschätzten erwachsenen Bevölkerung von 68.173.000 (Statistisches Bundesamt, 2009) Patientenzahlen in der Zielpopulation von 37.440 bis 112.192. Demgemäß wurde bspw. für 2015 die untere Grenze wie folgt berechnet: $(37.053 / 67.468.196) * 68.173.000 = 37.440$.

Altersverteilung innerhalb der Zielpopulation

Plaque-Psoriasis

Für die in diesem Modul 3A zugrunde liegende Erkrankung der Plaque-Psoriasis wurden für die Analyse der Alters- und Geschlechtsverteilung erneut die Daten der Gesundheitsforen Leipzig herangezogen. Hinsichtlich der Altersverteilung ließ sich feststellen, dass die Patienten mit einer Plaque-Psoriasis überwiegend zwischen 40 und 80 Jahre alt sind (Abbildung 3-8). Es gab kaum Diagnosen bei Patienten unter 18 Jahren, wohingegen besonders viele Diagnosen in den mittleren Altersgruppen zwischen 45 bis 64 und der älteren Altersgruppe von 70 bis 74 Jahre gestellt wurden (Celgene GmbH, 2014b).

Auch in den Publikationen der auf Krankenkassendaten basierten Studienreihe PsoCare wurde die höchste Prävalenz in der ersten Studienphase in 2005 in den Altersgruppen zwischen 55 und 75 Jahre (Augustin et al., 2010) beobachtet, sowie in der zweiten Studienphase in 2007 in den Altersgruppen zwischen 41 und 80 Jahre (Schäfer et al., 2011; Augustin et al., 2012). In der dermatologischen Untersuchung von Werkträgern zwischen 16 und 70 Jahren im Rahmen der PsoEpi-Studienreihe wurden entsprechend hohe Prävalenzraten für 40 bis 70-Jährige registriert (Schaefer et al., 2008; Augustin et al., 2011b).

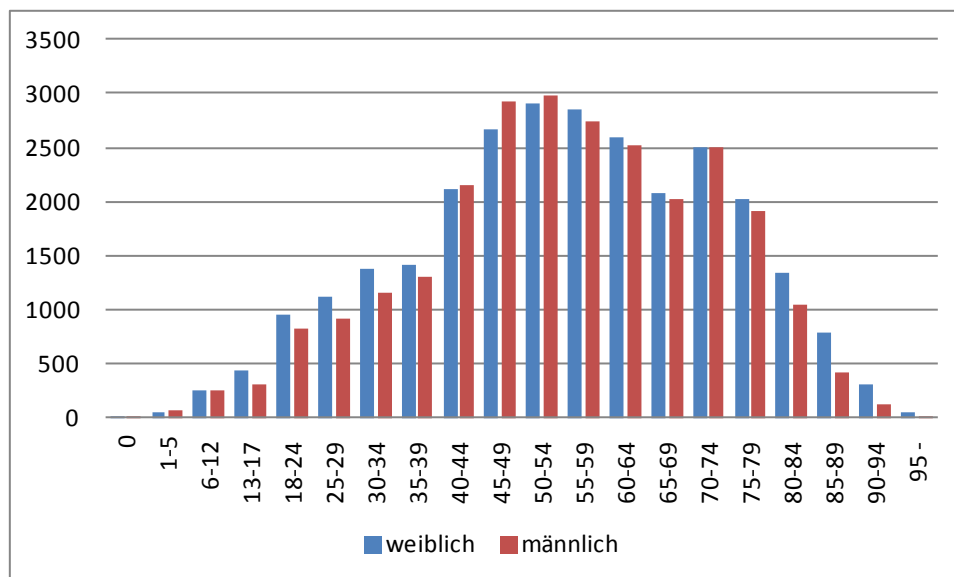


Abbildung 3-8: Alters- und Geschlechtsverteilung Plaque-Psoriasis in 2012 (dargestellt nach Alters- und Geschlechtsgruppen (AGG) des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs) (Celgene GmbH, 2014b)

Zielpopulation

In der Auswertung der Gesundheitsforen Leipzig wurde für die Patienten in der Zielpopulation eine Konzentration im Alter von 35 bis 59 Jahren festgestellt (Abbildung 3-9).

Die gleiche Beobachtung machten Schäfer et al. 2011 in ihrer Auswertung der GEK-Daten basierend auf mindestens einem Krankenhausaufenthalt und/oder einer Systemtherapie als Indikator für eine mittelschwere bis schwere Erkrankung (Schäfer et al., 2011).

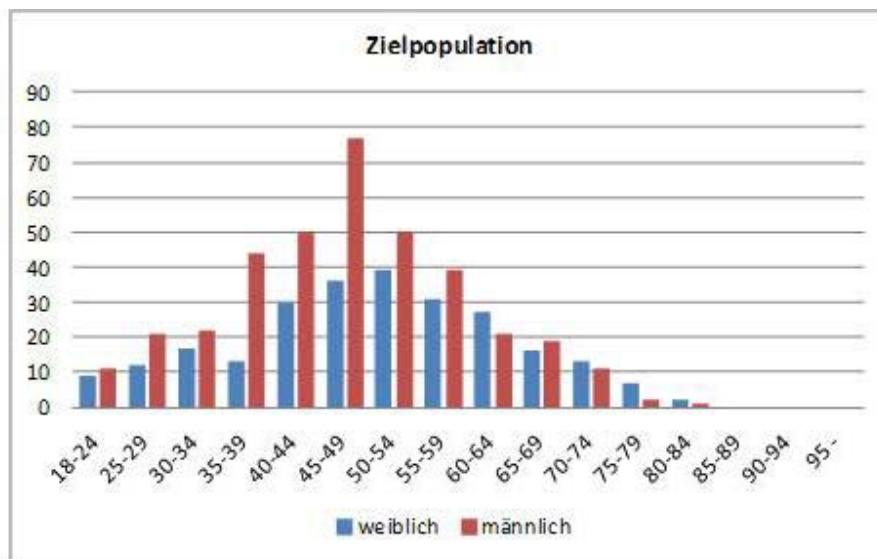


Abbildung 3-9: Alters- und Geschlechtsverteilung in der Zielpopulation (dargestellt nach Alters- und Geschlechtsgruppen (AGG) des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs) (Gesundheitsforen Leipzig, 2014)

Geschlechtsverteilung innerhalb der Zielerkrankung in Deutschland

Plaque-Psoriasis

Wie bereits in den Abbildungen für die Altersverteilung ersichtlich, konnten aus dem Datensatz der Gesundheitsforen Leipzig auch die Geschlechtsverteilungen analysiert werden. Demnach waren im Jahr 2012 51% der erwachsenen Plaque-Psoriasis-Patienten weiblich und 49% männlich. Dies weist daraufhin, dass Frauen wie Männer gleichermaßen von der Plaque-Psoriasis betroffen sind, siehe hierzu auch Abbildung 3-8 (Celgene GmbH, 2014b).

Die Auswertungen der bundesweiten Krankenkassendaten der Gmünder Ersatzkasse in der bereits mehrfach beschriebenen Studienreihe PsoCare liefern ein leicht anderes Bild. In der Studienphase 1 im Jahr 2004 waren unter den Psoriasis-Patienten aller Altersgruppen 41% Frauen und 59% Männer (Schäfer et al., 2011). In der Studienphase 2 in 2007 war es ein sehr ähnliches Verhältnis von 42% Frauen und 58% Männern (Augustin et al., 2011c).

Zum Vergleich mit den Krankenkassendaten wurden die medizinischen Patientendaten aus der Studienreihe PsoHealth herangezogen. Hier waren erwachsene Patienten über 18 Jahre mit Plaque-Psoriasis eingeschlossen. In der ersten Studienphase der PsoHealth-Reihe im Jahr 2004/2005 litten 42,2% Frauen und 57,8% Männer an Plaque-Psoriasis (Augustin et al., 2008a). In der zweiten Studienphase im Jahr 2007 waren es 43,7% Frauen und 56,3% Männer (Augustin et al., 2008b).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass von der Plaque-Psoriasis Frauen wie Männer gleichermaßen betroffen sind - mit einer Tendenz zu geringfügig höherer Prävalenz bei Männern (45:55).

Zielpopulation

In der durch die Auswertung der Gesundheitsforen Leipzig ermittelten Zielpopulation waren 41% weibliche und 59% männliche Patienten (Abbildung 3-9). In der Literatur konnten keine ergänzenden Daten zur Zielpopulation identifiziert werden.

Als Fazit lässt sich feststellen, dass in der Zielpopulation Frauen wie Männer annähernd gleichermaßen betroffen sind, es jedoch eine Tendenz zu einer höheren Prävalenz bei Männern gibt (40:60).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Entwicklung der Prävalenz

Die Entwicklung der Periodenprävalenzraten in der Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre (Schritt 3) aus der Auswertung der Gesundheitsforen Leipzig für die Betrachtungsjahre 2009 bis 2012 sind in Tabelle 3-10 dargestellt. Die Herleitung der Prävalenzentwicklung bis 2015 sowie über die nachfolgenden fünf Jahre wurde auf der Ebene der Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre (Schritt 3) vorgenommen und auf die Zielpopulation (Schritt 5) übertragen.

Tabelle 3-10: Jahresprävalenzraten für die Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre aus Schritt 3 (Zugrundeliegende ICD-Codes: L40.- abzüglich L40.5)

Betrachtungsjahr	Prävalenzrate ¹
2009	2,29%
2010	2,34%
2011	2,30%
2012	2,21%

¹ Gesundheitsforen Leipzig (Celgene GmbH, 2014b) mit Bezug Deutsche Bevölkerung ≥ 18 Jahre zum 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 67.468.196

Die Periodenprävalenzraten aus den Krankenkassendaten der Gesundheitsforen Leipzig aus den Jahren 2009 bis 2012 zeigten eine annähernd gleichbleibende Höhe von 2,2% bis 2,3% bezogen auf die erste Nachkommastelle. Im aktuellsten Jahr 2012 lag die Jahresprävalenzrate bei 2,21% für Patienten mit Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre (Celgene GmbH, 2014b).

Diese Beobachtung einer über die Jahre gleichbleibenden Periodenprävalenzrate wird auch in der Literatur berichtet. So wurde in der bereits beschriebenen PsoCare-Studienreihe für die übergeordnete Diagnose L40.- und unter Einbeziehung aller Altersgruppen im Jahr 2005 eine Periodenprävalenzrate von 2,53%, im Jahr 2007 von 2,40% und im Jahr 2009 von 2,36% berichtet und auf eine annähernd gleichbleibende Prävalenz geschlossen (Augustin et al., 2010; Augustin et al., 2011c; Schäfer et al., 2011; Augustin et al., 2012; Augustin et al., 2013). Dies deutet daraufhin, dass sich die bis heute nur unvollständig bekannten Ursachen für eine Plaque-Psoriasis-Erkrankung über die Jahre nicht geändert zu haben scheinen. Auch die Diagnoseverfahren haben sich in den letzten Jahrzehnten nicht geändert, so dass auch aufgrund dessen keine Änderung der Prävalenz zu erwarten war und in absehbarer Zeit zu erwarten ist.

Unter der Annahme einer auch für die Jahre 2013, 2014 und 2015 gleichbleibenden Prävalenzrate wurde für die Fortschreibung der für 2012 ermittelten Zielpopulation ausschließlich die Bevölkerungsentwicklung berücksichtigt. Dementsprechend wurde die Zielpopulation von 37.053 bis 111.032 Patienten im Jahr 2012 bezogen auf 67.468.196 Volljährige in Deutschland in 2012 gemäß den vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungszahlen für 2013, 2014 und 2015 fortgeschrieben (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Darstellung der Prävalenzentwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2012 bis 2015

Jahr	Dt. Bevölkerung ≥ 18 Jahre	Unterer Wert	oberer Wert
2012	67.468.196¹	37.053	111.032
2013	68.176.000 ²	37.442	112.197
2014	68.171.000 ²	37.439	112.189
2015	68.173.000²	37.440	112.192

¹ Deutsche Bevölkerung ≥ 18 Jahre 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014)
² Deutsche Bevölkerungsprognose ≥ 18 Jahre (Statistisches Bundesamt, 2009)
 Basis für die Berechnung ist das Jahr 2012
 Die für 2012 ermittelten Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von 37.053 bis 111.032 wurden auf Basis der dt. Bevölkerung ≥ 18 Jahre mit 67.468.196 am 31.12.2012 ermittelt¹. Unter der Annahme, dass sich bis 2015 die Prävalenzraten nicht nennenswert ändern, ergeben sich mit einer vom statistischen Bundesamt für 2015 geschätzten erwachsenen Bevölkerung von 68.173.000 (Statistisches Bundesamt, 2009) Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von 37.440 bis 112.192. Demgemäß wurde bspw. für 2015 die untere Grenze wie folgt berechnet: $(37.053 / 67.468.196) * 68.173.000 = 37.440$.

Wie in Tabelle 3-11 dargestellt, ergaben sich in der Zielpopulation im Jahr 2015 37.440 bis 112.192 Patienten mit einer mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre, die auf eine andere systemische Therapie nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie vorliegt.

Auch innerhalb der nachfolgenden fünf Jahre werden keine wesentlichen Veränderungen hinsichtlich der Prävalenz der Erkrankung in Deutschland erwartet, so dass die Patientenzahlen in der Zielpopulation gemäß des oben beschriebenen Vorgehens, basierend

auf der vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungsentwicklung für die Jahre 2016 bis 2020, weiter fortgeschrieben werden (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Voraussage der Prävalenzentwicklung in der Zielpopulation in den Jahren 2015 bis 2020

Jahr	Dt. Bevölkerung ≥ 18 Jahre ¹	untere Grenze	obere Grenze
2015	68.173.000	37.440	112.192
2016	68.138.000	37.421	112.134
2017	68.084.000	37.391	112.045
2018	68.016.000	37.354	111.934
2019	67.908.000	37.295	111.756
2020	67.779.000	37.224	111.543

¹ Deutsche Bevölkerungsprognose ≥ 18 Jahre (Statistisches Bundesamt, 2009)
 Basis für die Berechnung ist das Jahr 2012 mit einer Bevölkerungszahl ≥ 18 Jahre von 67.468.196 Menschen (Statistisches Bundesamt, 2014). Demgemäß wurde bspw. für 2015 die untere Grenze wie folgt berechnet: $(37.053 / 67.468.196) * 68.173.000 = 37.440$.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in 2015

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Apremilast (Otezla®)	37.440 - 112.192	32.408 - 97.113
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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.

Der Anteil der GKV-Versicherten wurde auf Basis der aktuellsten Übersicht „Kennzahlen und Faustformeln“ (Bundesministerium für Gesundheit, 2014) ermittelt. Für das Jahr 2012 waren gemäß dieser Veröffentlichung 69.704.000 Personen GKV-versichert. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung mit 80.523.746 Personen in 2012 (Statistisches Bundesamt, 2014) entspricht dies einem Anteil von 86,56%. Betrachtet man die Anzahl der GKV-Versicherten in den vorangegangenen Jahren, so ist zu beobachten, dass diese sich nahezu nicht geändert hat, so dass auch für das Jahr 2015 ein GKV-Anteilswert von 86,56% angenommen wurde. Des Weiteren unterliegt das Heranziehen dieses Wertes der Annahme, dass er über die Altersgruppen hinweg als konstant betrachtet werden kann.

Unter Verwendung dieses Anteilswerts von 86,56% und der ermittelten Zielpopulation von 37.440 bis 112.192 Patienten in 2015 (Tabelle 3-13) ergibt sich somit eine GKV-Zielpopulation von 32.408 bis 97.113 Patienten. Die breite Spanne an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist, wie bereits in Schritt 4 und 5 erwähnt, auf eine Unterversorgung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis-Patienten mit systemischer Arzneimitteltherapie zurückzuführen.

Der Vollständigkeit halber soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass im Rahmen der bereits beschriebenen Registerstudie PsoBest der Anteil an GKV-Versicherten mit 93,3% ermittelt wurde und möglicherweise aufgrund der unterschiedlichen Sozialstruktur der Psoriasis-Patienten im Vergleich zur deutschen Bevölkerung erhöht ist (Augustin et al., 2014). Zur Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Rahmen dieses Dossiers wurde jedoch der GKV-Anteil gemäß der in der Modul-Vorlage vorgeschlagenen Quelle herangezogen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Apremilast (Otezla®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben	Zusatznutzen nicht belegbar	32.408 - 97.113
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PUVA: Psoralen in Kombination mit UVA-Licht			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Plaque-Psoriasis ist eine chronische Erkrankung, die mit erheblichen anhaltenden Einbußen der Lebensqualität einhergeht. Die Patienten leiden an geröteten, stark juckenden und schuppigen Hautstellen teilweise in schwer zugänglichen Körperregionen wie der Kopfhaut und oft zusätzlich an schmerzhaften Nagelveränderungen, die bis zur Zerstörung der Nägel fortschreiten können.

Bisherige Behandlungsoptionen mit konventionellen oder biologischen Systemtherapeutika haben diverse Einschränkungen, die eine Langzeitmedikation erschweren, wie z.B. die Gefahr von Organschäden wie der Leber oder des hämatopoetischen Systems, weshalb regelmäßige Laborkontrollen nötig sind. Bei der Therapie mit Biologika besteht das erhöhte Risiko von opportunistischen Infektionen, der Tuberkulosereaktivierung oder auch die Möglichkeit des Wirksamkeitsverlusts durch Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen das Medikament. Diese Limitationen der bisherigen Behandlungsmöglichkeiten spiegeln sich zum einen in hohen Therapie-Abbruchraten der bisherigen Medikationen als auch in

Patientenumfragen wider, in denen am häufigsten Sicherheit und Verträglichkeit sowie mangelnde oder keine Wirksamkeit als Gründe für einen Therapieabbruch angegeben wurden.

Apremilast bewirkte im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Hautsymptome, was über die Verringerung des PASI belegt wurde, der die Größe der betroffenen Hautfläche und die Ausprägung der Effloreszenzen, gewichtet nach der betroffenen Körperregion, abbildet. Auch der Juckreiz der betroffenen Hautstellen, der die Patienten körperlich am meisten belastet, wurde durch die Behandlung mit Apremilast signifikant gebessert, was durch verringerte Pruritus-VAS-Werte gezeigt werden konnte. Apremilast zeigte auch eine Wirksamkeit in schwer therapierbaren Körperregionen wie der Kopfhaut und der Nägel. Dies wurde durch die signifikante Verbesserung des ScPGA und des NAPI bestatigt.

Die signifikante Verbesserung des Erscheinungsbildes und der Symptome sowohl der Haut und der Nägel führt zu einer positiveren Selbsteinschätzung des Patienten und zu einer erleichterten und vermehrten Teilnahme am sozialen Leben. Diese signifikante Verbesserung der gesundheitsbedingten Lebensqualität durch Apremilast wurde anhand mehrerer unabhängiger Fragebögen zur Lebensqualität – sowohl hautkrankheitsspezifisch (DLQI) als auch krankheitsübergeordnet (SF-36) – gezeigt.

Apremilast zeigte in den klinischen Studien ein gutes Sicherheitsprofil und eine gute Verträglichkeit über 52 Wochen mit einer geringen Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (siehe auch Modul 4; (Celgene Corporation, 2013)).

Apremilast erreichte eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung bei guter Verträglichkeit. Die Symptomlast der Patienten wurde durch die Verringerung der Haut- und Nagelbeschwerden und des Juckreizes, auch in schwer therapierbaren Bereichen, deutlich gesenkt, was sich in der Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt.

Der G-BA hat im Rahmen der Nutzenbewertung Biologika (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab) als zVT bestimmt. Die systematische bibliographische Literaturrecherche und auch die Studienregisterrecherche zu Apremilast haben keine direkten Vergleichsstudien zu den als zVT definierten Biologika ergeben. Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT ist daher auf Basis kontrollierter Vergleichsstudien gemäß der Verfahrensordnung nicht belegbar.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Informationsbeschaffung für Beschreibung der Erkrankung / Charakterisierung der Zielpopulation / Therapeutischer Bedarf

Die in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 verwendeten Informationen wurden der aktuell gültigen deutschen Leitlinie, den darin zitierten Quellen sowie weiteren, durch Handsuche identifizierten, wissenschaftlichen Originalpublikationen, Übersichtsartikeln und krankheitsspezifischen Publikationen und Beschreibungen entnommen (Links zu relevanten Internetseiten befinden sich in der Referenzliste). Die aktuell gültige deutsche S3-Leitlinie wurde über das Internetportal der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (www.awmf.org) bezogen; weitere Informationen über die bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis eingesetzten Arzneimittel stammen aus den jeweiligen Fachinformationen (bezogen über www.fachinfo.de). Die Angaben zu Fehlzeiten und Arbeitsunfähigkeitstagen in Deutschland finden sich auf der Internetseite der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de). Außerdem stellte der pharmazeutische Unternehmer eine auf Deutschland bezogene Auswertung der Daten einer internationalen Patientenbefragung zur Verfügung (Celgene GmbH, 2014c; Leibold et al., 2014). Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert.

Informationsbeschaffung für Prävalenz und Inzidenz / Anzahl der Patienten

Zur Darstellung der epidemiologischen Kennzahlen in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Diese wurde gemäß den Anforderungen in Modul 4 in den Datenbanken Embase, Medline und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database NHS Economic Evaluation Database) vorgenommen.

Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Es wurden Suchblöcke getrennt nach Indikation, zur Epidemiologie und Deutschland verwendet. Bei der Recherche wurden keine

Einschränkungen vorgenommen. Die individuellen Suchstrategien sind gesondert dargestellt und zusammengefasst (Celgene GmbH, 2014a).

Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unter Anwendung der in Tabelle 3-15 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstract unabhängig von zwei Personen selektiert. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst. Die Kriterien wurden sehr weit gefasst, um eine vollumfängliche Daten-Ausgangsbasis zu gewährleisten. Bei der Selektion wurde so vorgegangen, dass auf der Ebene des Abstract-Screenings noch keine Unterscheidung zwischen den beiden Anwendungsgebieten (Plaque-Psoriasis / Psoriasis-Arthritis) vorgenommen wurde. Dies liegt darin begründet, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass im Abstract vollständig ersichtlich ist, ob die Publikation Daten für ein Anwendungsgebiet oder beide Anwendungsgebiete berichtet. Beim Volltext-Screening wurden die Artikel dann entweder einem der beiden Anwendungsgebiete oder beiden zugeordnet. Die Ergebnisse des Abstract- und Volltext-Screenings, die genauen Ausschlussgründe für einzelne Publikationen sowie die manuell eingeschlossenen Publikationen sind ausführlich in einem gesonderten Dokument dargestellt und zusammengefasst (Celgene GmbH, 2014a).

Neben den relevanten Publikationen aus der systematischen Literaturrecherche wurden im Abschnitt 3.2.3 insbesondere die Daten aus einer eigens für dieses Dossier erstellten Auswertung der Gesundheitsforen Leipzig GmbH herangezogen (Gesundheitsforen Leipzig, 2014). Diese Auswertung wird im Abschnitt 3.2.3 sowie in einer zusätzlich angefertigten Zusammenfassung im Detail erläutert (Celgene GmbH, 2014b). Die amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen (ICD-10-GM = International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in den aktuellsten und für die Psoriasis identischen Versionen 2014 sowie 2015 (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, 2013; Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, 2014) sowie die Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation des wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) in der zum Zeitpunkt der Auswertung aktuellsten Version 2014 (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2014) wurden über das Internetportal des DIMDI (www.dimdi.de) bezogen. Die in 3.2.3 zitierte Publikation des Instituts für Gesundheits- und Sozialforschung (IGES-Institut) aus dem Jahr 2012 zur Kodierqualität im ambulanten vertragsärztlichen Sektor findet sich auf der Internetseite des GKV-Spitzenverbands (www.gkv-spitzenverband.de) (IGES Institut GmbH, 2012).

Zudem wurden in Abschnitt 3.2.3 Angaben aus der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie verwendet (Nast et al., 2011). Diese wurde, wie für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2, über das Internetportal der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (www.awmf.org) bezogen. Die Angaben zur Anzahl der Dermatologen und Hausärzte in Deutschland stammen aus der Adressenstatistik 2014, die auf der Internetplattform der Schwarzeck Healthcare Services (www.schwarzeck.de) zu finden ist (Schwarzeck, 2014). Außerdem stellte der pharmazeutische Unternehmer eine auf

Deutschland bezogene Auswertung der Daten einer internationalen Patientenbefragung zur Verfügung (Celgene GmbH, 2014c; Lebowitz et al., 2014).

Zur Ermittlung der absoluten Patientenzahlen im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.3 wurde eine Anfrage an das Statistische Bundesamt zu den aktuellen Bevölkerungszahlen inklusive des Anteils der Volljährigen im Basisjahr 2012 gestellt (Statistisches Bundesamt, 2014). Das Basisjahr 2012 wurde ausgewählt, da sich die im Rahmen der Auswertung der Gesundheitsforen Leipzig ermittelten Prävalenzdaten auf das Analysejahr 2012 beziehen. Die Bevölkerungsvorausberechnung bis zum Jahr 2020 wurde von der Internetplattform des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de) bezogen (Statistisches Bundesamt, 2009).

Für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV in Abschnitt 3.2.4 wurde, wie in der Modulvorlage empfohlen, die aktuellste Ausgabe des Merkblatts „Kennzahlen und Faustformeln in der GKV“ von der Internetplattform des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (www.bmg.bund.de) verwendet. Aufgrund des ausgewählten Basisjahres 2012 wurde auch die Anzahl der GKV-Versicherten aus dem Jahr 2012 zur Ermittlung des GKV-Anteils herangezogen. Im Abschnitt 3.2.5 wurden zudem Angaben aus der Fachinformation von Apremilast herangezogen (Celgene Europe Limited, 2015). Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert.

Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche zur Epidemiologie

Tabelle 3-15: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Literaturrecherche

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten ¹ mit Psoriasis oder Psoriasis-Arthritis ²	Patienten mit anderen Erkrankungen
Intervention	Nicht relevant	
Komparator	Nicht relevant	
Studiendesign	Beobachtungsstudien (retrospektiv oder prospektiv) einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> - Kohortenstudien - Registerauswertungen - Datenanalysen - Surveys - Leitlinien - Systematische Reviews 	Einzelfallstudien oder tierexperimentelle Studien
Outcomes	Studie muss primär epidemiologische Daten berichten ³	Studie berichtet keine epidemiologischen Daten oder die berichteten Daten zur Epidemiologie sind nur allgemein umschrieben und nicht in konkrete Zahlen gefasst
Land	Die Daten wurden in Deutschland erhoben bzw. die Studie berichtet deutsche Daten.	Datenerhebungen in anderen Ländern, Daten liegen nur gepoolt über mehrere Länder vor.
Publikationstyp	Vollpublikation oder ausführlicher Abstract vorhanden.	Letter

¹ Relevant sind alle Artikel, die erwachsene Patienten einschließen. Macht der Artikel keine Angaben zum Alter der eingeschlossenen Patienten, wird er eingeschlossen.

² Auf Volltext-Ebene wurden die Studien dann dem jeweiligen Anwendungsgebiet zugeordnet bzw. waren für beide Anwendungsgebiete relevant, wenn sie sowohl Daten für Psoriasis als auch Psoriasis-Arthritis berichteten.

³ Die folgenden epidemiologischen Parameter wurden berücksichtigt:
Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung,
Angaben zum Auftreten von Komorbiditäten,
Anteil der Patienten mit leichter, moderater, schwerer oder aktiver Erkrankung,
Anteil der Patienten, die mit den einzelnen Therapieoptionen behandelt werden (z. B. topische oder systemische Therapie bzw. Biologika)
Angaben zur Alters- und Geschlechtsverteilung der Erkrankung.

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] Abbvie GmbH & Co KG. 2014. Fachinformation Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [2] Ahlehoff, O., Gislason, G. H., Jorgensen, C. H., et al. 2012. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *European heart journal*, 33, 2054-64.
- [3] Armstrong, A. W., Schupp, C., Wu, J., et al. 2012. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011. *PloS one*, 7, e52935.
- [4] Armstrong, A. W., Robertson, A. D., Wu, J., et al. 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, 1180-5.
- [5] Augustin, M., Kruger, K., Radtke, M. A., et al. 2008a. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 216, 366-72.
- [6] Augustin, M., Reich, K., Reich, C., et al. 2008b. Quality of psoriasis care in Germany--results of the national study PsoHealth 2007. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 6, 640-5.
- [7] Augustin, M., Reich, K., Glaeske, G., et al. 2010. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta dermato-venereologica*, 90, 147-51.
- [8] Augustin, M., Chapnik, J., Gupta, S., et al. 2011a. Psoriasis Causes High Costs, Reduces Productivity at Work and Quality of Life. *Akt Dermatol*, 37(10), 353-359.
- [9] Augustin, M., Herberger, K., Hintzen, S., et al. 2011b. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *The British journal of dermatology*, 165, 865-73.
- [10] Augustin, M., Schafer, I., Reich, K., et al. 2011c. Systemic treatment with corticosteroids in psoriasis--health care provision far beyond the S3-guidelines. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 9, 833-8.
- [11] Augustin, M., Glaeske, G., Schäfer, I., et al. 2012. Versorgungsprozesse der Psoriasis in Deutschland – Langzeitanalyse von Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 10, 648-55.
- [12] Augustin, M., Reich, K., Glaeske, G., et al. 2013. Drug supply for children with psoriasis in Germany. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 11, 751-5.
- [13] Augustin, M., Spehr, C., Radtke, M. A., et al. 2014. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *Journal der Deutschen*

- Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 12, 48-57.
- [14] Berger, K., Ehlken, B., Kugland, B., et al. 2005. Cost-of-illness in patients with moderate and severe chronic psoriasis vulgaris in Germany. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 3, 511-8.
- [15] Bhosle, M. J., Kulkarni, A., Feldman, S. R., et al. 2006. Quality of life in patients with psoriasis. *Health and quality of life outcomes*, 4, 35.
- [16] Biogen Idec GmbH. 2013. Fachinformation FUMADERM® initial / FUMADERM®. Stand: September 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [17] Boehncke, W. H. & Sterry, W. 2009. Psoriasis - a systemic inflammatory disorder: clinic, pathogenesis and therapeutic perspectives. *Journal der Dt. Dermatologischen Gesellschaft*, 946-952.
- [18] Bundesministerium für Gesundheit. 2014. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln -. Stand: Juni 2014. Verfügbar: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen/Daten/KF2014Bund_Juni_2014.pdf [Aufgerufen am 10.12.2014].
- [19] Celgene Corporation. 2013. CTD Apremilast - 2.7.4 Summary of Clinical Safety.
- [20] Celgene Europe Limited. 2015. Fachinformation Otezla® 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2015.
- [21] Celgene GmbH. 2014a. Ergänzende Angaben zum Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in Modul 3A, Abschnitt 3.2.3. Stand: 18.11.2014.
- [22] Celgene GmbH. 2014b. Zusammenfassung der Werte aus dem Bericht der Gesundheitsforen Leipzig - Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis.
- [23] Celgene GmbH. 2014c. MAPP (Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) Befragung Deutschland. Stand: 01.12.2014.
- [24] Christophers, E., Griffiths, C. E., Gaitanis, G., et al. 2006. The unmet treatment need for moderate to severe psoriasis: results of a survey and chart review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 20, 921-5.
- [25] Davidovici, B. B., Sattar, N., Prinz, J., et al. 2010. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *The Journal of investigative dermatology*, 130, 1785-96.
- [26] Dermapharm AG. 2012. Fachinformation Acicutan 10 mg Hartkapseln / Acicutan 25 mg Hartkapseln. Stand: Dezember 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [27] DermNet. 2014. PASI score. Verfügbar: <http://dermnetnz.org/scaly/pasi.html> [Aufgerufen am 04.11.2014].
- [28] Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. 2013. ICD-10-GM Version 2014 Systematisches Verzeichnis. Stand: 20. September 2013. Verfügbar: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2014/> [Aufgerufen am 15.10.2014].
- [29] Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. 2014. ICD-10-GM Version 2015 Systematisches Verzeichnis. Stand: 19. September 2014. Verfügbar: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2015/> [Aufgerufen am 15.10.2014].
- [30] Dommasch, E. D., Abuabara, K., Shin, D. B., et al. 2011. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64, 1035-50.
- [31] Dubertret, L., Mrowietz, U., Ranki, A., et al. 2006. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *The British journal of dermatology*, 155, 729-36.
- [32] European Medicines Agency. 2004. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf [Aufgerufen am 10.12.2014].
- [33] Evers, A. W., Lu, Y., Duller, P., et al. 2005. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psychological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*, 152, 1275-81.
- [34] Feldman, S. R. 2014. *Treatment of psoriasis* [Online]. Adresse: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis?topicKey=DERM%2F5666> [Aufgerufen am 15.10.2014].
- [35] Finlay, A. Y. & Khan, G. K. 1994. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*, 19, 210-6.
- [36] Gelfand, J. M., Neimann, A. L., Shin, D. B., et al. 2006. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 296, 1735-41.
- [37] Gelfand, J. M., Troxel, A. B., Lewis, J. D., et al. 2007. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Archives of dermatology*, 143, 1493-9.
- [38] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2008. Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (2002 - 2008). Verfügbar: <https://www.gbe-bund.de/stichworte/Arbeitsunfaehigkeit.html> [Aufgerufen am 11.07.2014].
- [39] Gesundheitsforen Leipzig. 2014. Value Dossier. Epidemiologie der Psoriasis und Psoriasis Arthritis. Stand: 05.12.2014.
- [40] Gladman, D. D. 2009. Psoriatic arthritis. *Dermatologic therapy*, 22, 40-55.
- [41] Gudjonsson, J. E., Karason, A., Antonsdottir, A., et al. 2003. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *The British journal of dermatology*, 148, 233-5.
- [42] Gulliver, W. 2008. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *The British journal of dermatology*, 159 Suppl 2, 2-9.
- [43] Gupta, M. A. & Gupta, A. K. 1998. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *The British journal of dermatology*, 139, 846-50.
- [44] Gupta, M. A., Gupta, A. K. & Wateel, G. N. 1998. Perceived deprivation of social touch in psoriasis is associated with greater psychologic morbidity: an index of the stigma experience in dermatologic disorders. *Cutis*, 61, 339-42.
- [45] Henes, J. C., Ziupa, E., Eisfelder, M., et al. 2014. High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: a cross-sectional study. *Rheumatology international*, 34, 227-34.
- [46] Henseler, T. & Christophers, E. 1985. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 13, 450-6.

- [47] Horn, E. J., Fox, K. M., Patel, V., et al. 2007. Are patients with psoriasis undertreated? Results of National Psoriasis Foundation survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57, 957-62.
- [48] IGES Institut GmbH. 2012. Bewertung der Kodierqualität von vertragsärztlichen Diagnosen. Eine Studie im Auftrag des GKV-Spitzenverbands in Kooperation mit der BARMER GEK. Stand: 02.12.2012. Verfügbar: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/aerztliche_versorgung/verguetung_und_leistungen/klassifikationsverfahren/Endbericht_Kodierqualitaet_Hauptstudie_2012_12-19.pdf [Aufgerufen am 10.12.2014].
- [49] Inzinger, M., Weger, W., Heschl, B., et al. 2013. Methotrexate vs. fumaric acid esters in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: data registry report on the efficacy under daily life conditions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 27, 861-6.
- [50] Jacobi, A., Kupke, C., Behzad, M., et al. 2013. Comorbidities, metabolic risk profile and health-related quality of life in German patients with plaque-type psoriasis: a cross-sectional prospective study. *International journal of dermatology*, 52, 1081-7.
- [51] Janssen-Cilag GmbH. 2014. Fachinformation Stelara® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: März 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [52] Khalid, U., Ahlehoff, O., Gislason, G. H., et al. 2014. Psoriasis and risk of heart failure: a nationwide cohort study. *European journal of heart failure*, 16, 743-8.
- [53] Kimball, A. B., Gladman, D., Gelfand, J. M., et al. 2008. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58, 1031-42.
- [54] Kimball, A. B., Gieler, U., Linder, D., et al. 2010. Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 24, 989-1004.
- [55] Kimball, A. B., Guerin, A., Tsaneva, M., et al. 2011. Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 25, 157-63.
- [56] Kragballe, K. 2009. Management of difficult to treat locations of psoriasis. Scalp, face, flexures, palm/soles and nails. *Current problems in dermatology*, 38, 160-71.
- [57] Krueger, G., Koo, J., Lebwohl, M., et al. 2001. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Archives of dermatology*, 137, 280-4.
- [58] Langenbruch, A. K., Radtke, M. A. & Augustin, M. 2012. Quality of psoriasis care from the patients' perspective--results of the national health care study PsoReal. *European journal of dermatology : EJD*, 22, 518-24.
- [59] Lebwohl, M. G., Bachelez, H., Barker, J., et al. 2014. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70, 871-81 e1-30.
- [60] Levin, A. A., Gottlieb, A. B. & Au, S. C. 2014. A Comparison of Psoriasis Drug Failure Rates and Reasons for Discontinuation in Biologics vs Conventional Systemic Therapies. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 13, 848-53.
- [61] Li, W., Han, J., Choi, H. K., et al. 2012. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *American journal of epidemiology*, 175, 402-13.

- [62] Ludwig, R. J., Herzog, C., Rostock, A., et al. 2007. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *The British journal of dermatology*, 156, 271-6.
- [63] Mallbris, L., Akre, O., Granath, F., et al. 2004. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *European journal of epidemiology*, 19, 225-30.
- [64] Matusiewicz, D., Koerber, A., Schadendorf, D., et al. 2014. Childhood psoriasis--an analysis of German health insurance data. *Pediatric dermatology*, 31, 8-13.
- [65] Maza, A., Richard, M. A., Aubin, F., et al. 2012. Significant delay in the introduction of systemic treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective multicentre observational study in outpatients from hospital dermatology departments in France. *The British journal of dermatology*, 167, 643-8.
- [66] medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. 2014. Fachinformation metex® 2,5 mg Tabletten. Stand: November 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [67] Mrowietz, U. & Reich, K. 2009. Psoriasis - neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie. *Dt. Ärzteblatt*, Jg. 106, 11-18.
- [68] Mrowietz, U., Kragballe, K., Reich, K., et al. 2011. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research*, 303, 1-10.
- [69] Mrowietz, U., Steinz, K. & Gerdes, S. 2014. Psoriasis: to treat or to manage? *Experimental dermatology*.
- [70] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2014. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [71] Naldi, L., Parazzini, F., Brevi, A., et al. 1992. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *The British journal of dermatology*, 127, 212-7.
- [72] Naldi, L., Chatenoud, L., Linder, D., et al. 2005. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *The Journal of investigative dermatology*, 125, 61-7.
- [73] Naldi, L., Chatenoud, L., Belloni, A., et al. 2008. Medical history, drug exposure and the risk of psoriasis. Evidence from an Italian case-control study. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 216, 125-30; discussion 130-2.
- [74] Nast, A., Reytan, N., Rosumeck, S., et al. 2008. Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 22, 1337-42.
- [75] Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U., et al. 2011. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 9 Suppl 2, S1-104.
- [76] Nestle, F. O., Kaplan, D. H. & Barker, J. 2009. Psoriasis. *The New England journal of medicine*, 361, 496-509.
- [77] Ni, C. & Chiu, M. W. 2014. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 7, 119-32.

- [78] Nickoloff, B. J. & Nestle, F. O. 2004. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *The Journal of clinical investigation*, 113, 1664-75.
- [79] Oka, A., Mabuchi, T., Ozawa, A., et al. 2012. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *The Journal of dermatology*, 39, 231-41.
- [80] Pascual-Salcedo, D., Plasencia, C., Ramiro, S., et al. 2011. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 50, 1445-52.
- [81] Pfizer Pharma GmbH. 2014. Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [82] Radtke, M. A., Langenbruch, A. K., Schafer, I., et al. 2011. Nail psoriasis as a severity indicator: results from the PsoReal study. *Patient related outcome measures*, 2, 1-6.
- [83] Radtke, M. A., Beikert, F. C. & Augustin, M. 2013. Nail psoriasis - a treatment challenge. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 11, 203-19; quiz 220.
- [84] Ramirez-Fort, M. K., Levin, A. A., Au, S. C., et al. 2013. Continuous versus intermittent therapy for moderate-to-severe psoriasis. *Clinical and experimental rheumatology*, 31, S63-70.
- [85] Rapp, S. R., Feldman, S. R., Exum, M. L., et al. 1999. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41, 401-7.
- [86] Reich, K., Langley, R. G., Papp, K. A., et al. 2011. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *The New England journal of medicine*, 365, 1586-96.
- [87] Robert-Koch-Institut. 2002. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Schuppenflechte. Heft 11. Verfügbar: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/schuppenflechte.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 23.06.2014].
- [88] Ros, S., Puig, L. & Carrascosa, J. M. 2014. Cumulative life course impairment: the imprint of psoriasis on the patient's life. *Actas dermo-sifiliograficas*, 105, 128-34.
- [89] Samarasekera, E. J., Neilson, J. M., Warren, R. B., et al. 2013. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of investigative dermatology*, 133, 2340-6.
- [90] Sampogna, F., Tabolli, S., Soderfeldt, B., et al. 2006. Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36. *The British journal of dermatology*, 154, 844-9.
- [91] Schaefer, I., Rustenbach, S. J., Zimmer, L., et al. 2008. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 217, 169-72.
- [92] Schäfer, I., Rustenbach, S. J., Radtke, M., et al. 2011. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland – Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. *Gesundheitswesen*, 73, 308-13.
- [93] Schlander, M., Schwarz, O., Viapiano, M., et al. 2008. Administrative Prevalence of Psoriasis in Germany. *Value Health*, 11, A615-A616.
- [94] Schoffski, O., Augustin, M., Prinz, J., et al. 2007. Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: a multi-center study.

- Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 5, 209-18.
- [95] Schwarzeck. 2014. Adressen-Statistik Juli 2014. Verfügbar: www.schwarzeck.de.
- [96] Setty, A. R., Curhan, G. & Choi, H. K. 2007. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Archives of internal medicine*, 167, 1670-5.
- [97] Shupack, J., Abel, E., Bauer, E., et al. 1997. Cyclosporine as maintenance therapy in patients with severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 36, 423-32.
- [98] Sohn, S., Schoeffski, O., Prinz, J., et al. 2006. Cost of moderate to severe plaque psoriasis in Germany: a multicenter cost-of-illness study. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 212, 137-44.
- [99] Spah, F. 2008. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *The British journal of dermatology*, 159 Suppl 2, 10-7.
- [100] Statistisches Bundesamt. 2009. Entwicklung der Bevölkerung in Deutschland von 2009 bis 2060 - 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Basis 31.12.2008. Variante I-WI EJ [Online]. Verfügbar: www.destatis.de [Aufgerufen am 25.08.2014].
- [101] Statistisches Bundesamt. 2014. Bevölkerung am 31.12.2012 nach Alters- und Geburtsjahren - Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011. Auswertung des Statistischen Bundesamtes für Celgene GmbH vom 21.07.2014.
- [102] Stavermann, T. 2012. Psoriasis - Neue Erkenntnisse erfordern neue Therapieformen. *KV-Blatt* [Online]. Verfügbar: http://www.kvberlin.de/40presse/30kvblatt/2012/07/50_medizinthema/kvbo.pdf.
- [103] Stern, R. S., Nijsten, T., Feldman, S. R., et al. 2004. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc. [and] European Society for Dermatological Research*, 9, 136-9.
- [104] TEVA GmbH. 2014. Fachinformation Ciclosporin Pro 25 mg Weichkapseln/Ciclosporin Pro 50 mg Weichkapseln/Ciclosporin Pro 100 mg Weichkapseln/Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: Januar 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [105] Thorneloe, R. J., Bundy, C., Griffiths, C. E., et al. 2013. Adherence to medication in patients with psoriasis: a systematic literature review. *The British journal of dermatology*, 168, 20-31.
- [106] Van Voorhees, A., Feldman, S. R., Koo J. Y. M., Lebwohl, M. G., Menter A., 2009. The Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pocket Guide.
- [107] Wain, E. M., Darling, M. I., Pleass, R. D., et al. 2010. Treatment of severe, recalcitrant, chronic plaque psoriasis with fumaric acid esters: a prospective study. *The British journal of dermatology*, 162, 427-34.
- [108] Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Herausg.: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) [Online]. Verfügbar: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf> [Aufgerufen am 10.12.2014].

- [109] Wozel, G. & Aringer, M. 2008. Psoriasis: Konzepte, Strategien und Therapieziele. *Ärzteblatt Sachsen*, 12.

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, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

In den nachfolgenden Abschnitten 3.3.1 - 3.3.6 werden die Kosten einer Behandlung mit Apremilast und den zweckmäßigen Vergleichstherapien anhand der Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch dargestellt. Zusätzlich werden die Kosten relevanter Zusatzleistungen für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) angegeben und daraus die Jahrestherapiekosten berechnet. Anschließend werden die zu erwartenden Versorgungsanteile für Apremilast im ambulanten und stationären Versorgungsbereich unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Therapieabbrüche unter Apremilast-Therapie, der gegebenen Versorgungssituation der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie der Patientenpräferenzen beschrieben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt.“ hat der G-BA die Behandlung mit Adalimumab, Infliximab oder Ustekinumab festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).

Da die Zielpopulation der relevanten Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht, wird in den nachfolgenden Kapiteln keine Unterscheidung hierzu vorgenommen. Laut Fachinformation ist die Behandlungsdauer von Apremilast und den zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht begrenzt. Daher beziehen sich alle Angaben in den folgenden Abschnitten auf das erste Jahr der Therapie mit Apremilast bzw. der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apremilast (Otezla®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben	<p>Titrationsphase Tag 1 - Tag 6: Tag 1: 10 mg AM, Tag 2: 10 mg AM + 10 mg PM, Tag 3: 10 mg AM + 20 mg PM, Tag 4: 20 mg AM + 20 mg PM, Tag 5: 20 mg AM + 30 mg PM, Tag 6: 30 mg AM + 30 mg PM</p> <p>Erhaltungsphase ab Tag 7: 2x täglich 30 mg oral¹</p> <p>Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung</p>	729	1 Tag (Tag 1: 1x täglich, ab Tag 2: 2x täglich)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab (Humira®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt.	<p>Subkutane Induktionsdosis 80 mg (2x 40 mg); gefolgt von 40 mg alle 2 Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis</p> <p>Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung</p>	28	1 Tag (Tag 1: 2x, danach: 1x)
Infliximab (Remicade®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vom Plaque-Typ, 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.	<p>Eine erste Dosis von 5 mg/kg wird als intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von weiteren Infusionen von jeweils 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der ersten Infusion, danach alle 8 Wochen.</p> <p>Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung</p>	8	1 Tag

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ustekinumab (Stelara®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.	Initiale subkutane Injektion von 45 mg, gefolgt von einer 45-mg-Dosis 4 Wochen später und dann alle 12 Wochen ² Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	5	1 Tag
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>AM: ante meridiem, entspricht gemäß Fachinformation morgens PM: post meridiem, entspricht gemäß Fachinformation abends</p> <p>¹ Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 mL/Minute) sollte die Dosis von Apremilast auf 30 mg 1x täglich reduziert werden. Für die initiale Dosistitration wird in dieser Patientengruppe empfohlen, Apremilast nur mit der Morgendosis zu titrieren und die Abenddosen auszulassen. Für das hier vorliegende Dossier findet diese abweichende Dosierung keine Berücksichtigung (siehe detaillierte Erläuterungen im Text).</p> <p>² Patienten mit einem Körpergewicht von >100 kg können im gleichen Dosierungsschema alternativ mit einer erhöhten Dosis von 90 mg Ustekinumab behandelt werden. Für das hier vorliegende Dossier findet diese abweichende Dosierung keine Berücksichtigung (siehe detaillierte Erläuterungen im Text).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-16 ist der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr sowie die Dauer der Behandlung mit Apremilast und mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Indikation Plaque-Psoriasis dargestellt. Im Folgenden werden die Angaben näher erläutert.

Apremilast

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Apremilast stammen aus der Fachinformation zu Apremilast (Otezla®) (Celgene Europe Limited, 2015). Eine Tablette enthält 30 mg Apremilast und wird zweimal täglich oral eingenommen. In der anfänglichen 6-tägigen Titrationsphase wird die Dosierung in 10 mg-Schritten gesteigert. Begonnen wird mit einer Dosierung von 10 mg am ersten Tag (morgens) bis hin zu einer Erhaltungsdosis von 60 mg ab Tag 6 (zweimal täglich 30 mg (morgens und abends im Abstand von 12 Stunden)). Infolgedessen erhält der Patient an allen Tagen außer Tag 1 zwei Behandlungen und es ergeben sich 729 Behandlungen im Jahr (1 Tag mit einer Behandlung und 364 Tage mit 2 Behandlungen).

Bei Apremilast handelt es sich um eine kontinuierliche, tägliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist. Laut Fachinformation sollte jedoch bei Patienten, bei denen nach 24 Wochen noch kein therapeutischer Nutzen erkennbar ist, die Behandlung überdacht werden.

Anmerkung: Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 mL/Minute gemäß Cockcroft-Gault-Formel) sollte die Dosis von Apremilast auf 30 mg einmal täglich reduziert werden. Für die initiale Dosistitration wird in dieser Patientengruppe empfohlen, Apremilast (Otezla[®]) nur mit den Morgendosen zu titrieren und die Abenddosen auszulassen. Der Anteil dieser Patienten an der gesamten Zielpopulation ist jedoch sehr gering. Die Studien von Yang et al. und Yeung et al. berichten, dass lediglich 2,7% bzw. 2,8% der Psoriasis-Patienten eine Nierenerkrankung bzw. ein Nierenversagen aufweisen (Yang et al., 2011; Yeung et al., 2013). Einen noch niedrigeren Anteil (1,3%) berichtet die europäische Studie von Christophers et al. (Christophers et al., 2010). In keiner dieser Studien werden Angaben zum Schweregrad der Nierenfunktionsstörung gemacht, so dass davon auszugehen ist, dass der Anteil der Psoriasis-Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung voraussichtlich noch geringer ist. Da es sich hier um eine spezielle Patientengruppe mit geringer Populationsgröße handelt, wird diese in den folgenden Abschnitten nicht separat betrachtet.

Adalimumab

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Adalimumab stammen aus der Fachinformation zu Humira[®] (Abbvie GmbH & Co KG, 2014). Adalimumab ist subkutan zu injizieren. Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Adalimumab selbst injizieren, falls der Arzt dies für angemessen hält.

Die empfohlene Induktionsdosis für erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis beträgt 80 mg Adalimumab (zweimal 40 mg subkutan mittels Einzeldosis-Fertigspritze oder -Pen). Dann erfolgt eine Behandlung mit 40 mg subkutan jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis (Kalenderwoche [KW] 1-1-2-4-6-8-10-12-14-16-18-20-22-24-26-28-30-32-34-36-38-40-42-44-46-48-50-52). Infolgedessen erhält der Patient an einem Tag zwei Behandlungen und an 26 Tagen je eine Behandlung d. h. 28 Behandlungen im Jahr.

Bei Adalimumab handelt es sich um eine kontinuierliche, 2-wöchentliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist. Bei Patienten, die 16 Wochen lang nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte jedoch eine Weiterbehandlung sorgfältig geprüft werden.

Infliximab

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Infliximab stammen aus der Fachinformation zu Remicade[®] (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014). Infliximab ist intravenös zu verabreichen.

Eine Dosis von 5 mg/kg Infliximab wird als intravenöse Infusion gegeben, gefolgt von weiteren Infusionen mit jeweils 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der ersten Infusion. Nach

dieser Induktionsphase erfolgt die Behandlung alle 8 Wochen. Infolgedessen erhält der Patient 3 Behandlungen in der Induktionsphase gefolgt von 5 weiteren Behandlungen in der Erhaltungsphase, d. h. insgesamt 8 Behandlungen à 1 Tag pro Jahr (KW 1-3-7-15-23-31-39-47). Zeigt ein Patient nach 14 Wochen (d. h. nach 4 Dosen) kein Ansprechen, sollte die Therapie mit Infliximab jedoch nicht weitergeführt werden.

Die Dosierung von Infliximab ist abhängig vom Körpergewicht des jeweiligen Patienten. Nach dem aktuellen Mikrozensus 2013 beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Deutschen 76,3 kg (Statistisches Bundesamt, 2014). Für Plaque-Psoriasis-Patienten ist allerdings bekannt, dass sie ein höheres durchschnittliches Körpergewicht und einen höheren Body Mass Index (BMI) aufweisen. So berichtet die im Abschnitt 3.2.3 beschriebene Beobachtungsstudie des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest mit 2.556 Patienten zum 31.12.2012, dass die Patienten mit Plaque-Psoriasis ein höheres durchschnittliches Körpergewicht von 85,0 kg (BMI 28,2 kg/m²) haben (Augustin et al., 2014). Für die Behandlung der Plaque-Psoriasis-Patienten mit Infliximab wird daher in den folgenden Abschnitten ein durchschnittliches Körpergewicht von 85 kg angenommen.

Bei Infliximab handelt es sich um eine kontinuierliche, 2-monatliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist.

Ustekinumab

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Ustekinumab stammen aus der Fachinformation zu Stelara[®] (Janssen-Cilag GmbH, 2014a; Janssen-Cilag GmbH, 2014b). Ustekinumab ist subkutan zu injizieren. Nach einer sachgemäßen Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können Patienten Ustekinumab selbst injizieren, wenn der behandelnde Arzt dies für angebracht hält. Jedoch soll der Arzt eine angemessene Nachbeobachtung der Patienten sicherstellen.

Es wird eine initiale Dosierung von 45 mg Ustekinumab, die subkutan verabreicht wird, empfohlen, gefolgt von einer 45-mg-Dosis 4 Wochen später und dann alle 12 Wochen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht >100 kg beträgt die initiale Dosis 90 mg, die subkutan verabreicht wird, gefolgt von einer 90-mg-Dosis 4 Wochen später und dann alle 12 Wochen. Infolgedessen erhält der Patient 5 Behandlungen à 1 Tag pro Jahr (KW 1-5-17-29-41). Unter der Annahme eines durchschnittlichen Körpergewichts der Plaque-Psoriasis-Patienten von 85 kg (siehe Abschnitt zu Infliximab), findet die Dosierung von 90 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht >100 kg für das hier vorliegende Dossier keine Berücksichtigung. Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 28 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Bei Ustekinumab handelt es sich um eine kontinuierliche, 3-monatliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Apremilast (Otezla®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben	Titrationsphase Tag 1 - Tag 6: Tag 1: 10 mg AM, Tag 2: 10 mg AM + 10 mg PM, Tag 3: 10 mg AM + 20 mg PM, Tag 4: 20 mg AM + 20 mg PM, Tag 5: 20 mg AM + 30 mg PM, Tag 6: 30 mg AM + 30 mg PM Erhaltungsphase ab Tag 7: 2x täglich 30 mg oral Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab (Humira®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt.	Subkutane Induktionsdosis 80 mg (2x 40 mg); gefolgt von 40 mg alle 2 Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	27
Infliximab (Remicade®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vom Plaque-Typ, 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.	Eine erste Dosis von 5 mg/kg wird als intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von weiteren Infusionen von jeweils 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der ersten Infusion, danach alle 8 Wochen. Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ustekinumab (Stelara®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.	Initiale subkutane Injektion von 45 mg, gefolgt von einer 45-mg-Dosis 4 Wochen später und dann alle 12 Wochen. ¹ Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	5
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>AM: ante meridiem, entspricht gemäß Fachinformation morgens PM: post meridiem, entspricht gemäß Fachinformation abends</p> <p>¹ Patienten mit einem Körpergewicht von >100 kg können im gleichen Dosierungsschema alternativ mit einer erhöhten Dosis von 90 mg Ustekinumab behandelt werden. Für das hier vorliegende Dossier findet diese abweichende Dosierung keine Berücksichtigung (siehe detaillierte Erläuterungen im Text).</p>			

In Tabelle 3-17 sind die Behandlungstage pro Patient und Jahr, die sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung ergeben, von Apremilast sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Indikation Plaque-Psoriasis dargestellt. Im Folgenden werden die Angaben näher erläutert.

Apremilast

Die jährlichen Behandlungstage für Apremilast ergeben sich durch die Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. eine Behandlung am ersten Tag und zwei Behandlungen an den folgenden Tagen der Therapie. In einem Jahr entspricht dies der Summe aus 1 Behandlung am ersten Tag und 2 Behandlungen an den restlichen 364 Tagen des Jahres, d. h. es ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Celgene Europe Limited, 2015).

Adalimumab

Die jährlichen Behandlungstage ergeben sich durch die Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. 2 Behandlungen in der Induktionsphase (2x 40 mg am 1. Tag) gefolgt von 1 Behandlung alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsphase (Abbvie GmbH & Co KG, 2014). 2 Behandlungen an einem Tag und 26 Behandlungen à ein Tag entsprechen 27 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr.

Infliximab

Die jährlichen Behandlungstage ergeben sich durch die Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. 3 Behandlungen à 1 Tag in der Induktionsphase und anschließend 1 Behandlung alle 8 Wochen, d. h. 5 Behandlungen à 1 Tag in der Erhaltungsphase (MSD

Sharp & Dohme GmbH, 2014). Über ein Jahr ergeben sich damit 8 Behandlungen à 1 Tag und damit 8 Behandlungstage pro Jahr.

Ustekinumab

Die jährlichen Behandlungstage ergeben sich durch die Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. 1 Behandlung à 1 Tag in Woche eins, in Woche fünf und dann alle zwölf Wochen (Janssen-Cilag GmbH, 2014a; Janssen-Cilag GmbH, 2014b). Dadurch ergeben sich 5 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apremilast (Otezla®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben	365	Titrationphase: 10 mg – 30 mg Erhaltungsphase: 30 mg	21.750 mg (DDD: 59,59 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab (Humira®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt.	27	Induktionsphase: 2x 40 mg = 80 mg Erhaltungsphase: 40 mg	1.120 mg (DDD: 3,07 mg)
Infliximab (Remicade®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vom Plaque-Typ, 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.	8	5 mg/kg Ø Körpergewicht von 85 kg in der Zielpopulation: 425 mg	3.400 mg (DDD: 9,32 mg)
Ustekinumab (Stelara®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.	5	45 mg ¹	225 mg (DDD: 0,62 mg)
DDD: Defined Daily Dose gemäß Anatomisch-Therapeutisch-Chemischem (ATC) Index ¹ Patienten mit einem Körpergewicht von >100 kg können im gleichen Dosierungsschema alternativ mit einer erhöhten Dosis von 90 mg Ustekinumab behandelt werden. Für das hier vorliegende Dossier findet diese abweichende Dosierung keine Berücksichtigung (siehe detaillierte Erläuterungen im Text)..				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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).

In Tabelle 3-18 ist der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von Apremilast sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Indikation Plaque-Psoriasis dargestellt. Die Angaben werden im Folgenden erläutert.

Apremilast

Bezüglich der Defined Daily Dose (DDD) bestand zum Zeitpunkt der Zulassung von Apremilast noch keine Ausweisung basierend auf den Kriterien der World Health Organisation (WHO). Dementsprechend war die DDD noch nicht in der amtlichen deutschen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischem (ATC)-Index, herausgegeben vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO), aufgenommen (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO), 2015). Gemäß den Angaben in der Fachinformation mit der empfohlenen Erhaltungsdosis von 30 mg, welche zweimal täglich eingenommen wird (Celgene Europe Limited, 2015), lässt sich eine DDD von 60 mg errechnen. Der ATC-Code für Apremilast lautet L04AA32. Unter Berücksichtigung der Titrationsphase ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21.750 mg, der dividiert durch 365 Tage, in einer DDD von 59,59 mg resultiert.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch (in mg) und die DDD (in mg) für Apremilast in der Indikation Plaque-Psoriasis lässt sich wie folgt berechnen:

Verbrauch in Titrationsphase:	4x 10 mg (Tag 1 - Tag 3 AM) 4x 20 mg (Tag 3 PM - Tag 5 AM) 3x 30 mg (Tag 5 PM - Tag 6 PM) <u>Summe:</u> 210 mg (AM: Ante meridiem, hier morgens; PM: Post meridiem, hier abends)
Verbrauch in Erhaltungsphase:	2x 30 mg an 359 Behandlungstagen <u>Summe:</u> 21.540 mg
Jahresdurchschnittsverbrauch:	210 mg + 21.540 mg = 21.750 mg
Berechnung DDD:	21.750 mg / 365 Tage = 59,59 mg

Insgesamt ergeben sich damit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21.750 mg und eine DDD von 59,59 mg pro Tag.

Adalimumab

In der amtlichen deutschen Fassung des ATC-Index wird Adalimumab mit dem ATC-Code L04AB04 und einer DDD von 2,9 mg geführt (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO), 2015). Die DDD bezieht sich auf die Erhaltungsdosis in der Hauptindikation der rheumatoiden Arthritis und lässt sich aufgrund der Unterschiede in der Dosierung (fehlende Induktionsdosis) nicht auf die Indikation Plaque-Psoriasis übertragen. Unter Berücksichtigung der Induktionsphase ergibt sich aus den Angaben in der Fachinformation (Abbvie GmbH & Co KG, 2014) für die Indikation Plaque-Psoriasis ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.120 mg, der dividiert durch 365 Tage, in einer DDD von 3,07 mg resultiert.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch (in mg) für Adalimumab lässt sich wie folgt berechnen:

Verbrauch in Induktionsphase: $2 \times 40 \text{ mg} = 80 \text{ mg}$

Verbrauch in Erhaltungsphase: $26 \times 40 \text{ mg} = 1.040 \text{ mg}$

Jahresdurchschnittsverbrauch: $80 \text{ mg} + 1.040 \text{ mg} = 1.120 \text{ mg}$

Berechnung DDD: $1.120 \text{ mg} / 365 \text{ Tage} = 3,07 \text{ mg}$

Insgesamt ergeben sich damit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.120 mg und eine DDD von 3,07 mg pro Tag.

Infliximab

In der amtlichen deutschen Fassung des ATC-Index wird Infliximab mit dem ATC-Code L04AB02 und einer DDD von 3,75 mg geführt (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO), 2015). Die DDD bezieht sich auf die Erhaltungsdosis in der Hauptindikation der rheumatoiden Arthritis und auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 70 kg. Sie lässt sich aufgrund der Unterschiede in der Dosierung (3 mg/kg in der rheumatoiden Arthritis vs. 5 mg/kg in der Plaque-Psoriasis) nicht auf die Indikation Plaque-Psoriasis übertragen. Unter Berücksichtigung des in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen höheren durchschnittlichen Körpergewichts der Plaque-Psoriasis-Patienten von 85 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 425 mg ($5 \text{ mg/kg} \times 85 \text{ kg} = 425 \text{ mg}$).

Aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.400 mg, der sich aus dem Dosierungsschema in der Fachinformation (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014) unter Berücksichtigung der Induktionsphase für die Indikation Plaque-Psoriasis und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85 kg ergibt, dividiert durch 365 Tage, resultiert eine DDD von 9,32 mg.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch (in mg) und die DDD (in mg) für Infliximab in der Indikation Plaque-Psoriasis lassen sich wie folgt berechnen:

Jahresdurchschnittsverbrauch: $8 \times 425 \text{ mg} = 3.400 \text{ mg}$

Berechnung DDD: $3.400 \text{ mg} / 365 \text{ Tage} = 9,32 \text{ mg}$

Insgesamt ergeben sich damit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.400 mg und eine DDD von 9,32 mg pro Tag.

Ustekinumab

In der amtlichen deutschen Fassung des ATC-Index wird Ustekinumab mit dem ATC-Code L04AC05 und einer DDD von 0,54 mg geführt (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO), 2015). Die WiDO-DDD wurde auf Basis der Erhaltungsdosis berechnet. Unter Berücksichtigung der initialen Dosierung ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 225 mg, der aus der Fachinformation (Janssen-Cilag GmbH, 2014a; Janssen-Cilag GmbH,

2014b) für die Indikation Plaque-Psoriasis ermittelt wird, und dividiert durch 365 Tage in einer DDD von 0,62 mg resultiert.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch (in mg) und die DDD (in mg) für Ustekinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis lassen sich wie folgt berechnen:

Jahresdurchschnittsverbrauch: $5 \times 45 \text{ mg} = 225 \text{ mg}$

Berechnung DDD: $225 \text{ mg} / 365 \text{ Tage} = 0,62 \text{ mg}$

Insgesamt ergeben sich damit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 225 mg und eine DDD von 0,62 mg pro Tag.

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apremilast (Otezla®)	Otezla® 10/20/30 mg, 27 Filmtabletten, Starterpackung	PZN 10991865	677,91	639,21
	Otezla® 30 mg, 56 Filmtabletten	PZN 10991871	1.394,24	1.315,88
	Otezla® 30 mg, 168 Filmtabletten	PZN 10991888	4.080,34	3.848,81
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab (Humira®)	Humira® 40 mg, Injektionslösung im vorgefüllten Pen / in Fertigspritze, 6 Stück, N3	PZN 00281795 / PZN 01248038	5.231,36	4.934,10
Infliximab (Remicade®)	Remicade® 100 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stück, N2	PZN 00072181	4.674,97	4.357,70
Ustekinumab (Stelara®)	Stelara® 45 mg ¹ , Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 Stück, N1	PZN 06435986	5.021,41	4.736,14
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer Arzneimittelpreise: LAUER-Taxe mit Stand vom 01.01.2015 (LAUER-FISCHER GmbH, 2015) ¹ Ustekinumab wird in der Packungsgröße N1 (1 Stück) in den Wirkstärken 45 mg und 90 mg zum gleichen Preis angeboten. Wie in Abschnitt 3.3.1 näher erläutert, wird hier nur die Wirkstärke 45 mg dargestellt.				

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

In Tabelle 3-19 sind die Apothekenabgabepreise und die GKV-Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für Apremilast sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien angegeben. Da für die zweckmäßigen Vergleichstherapien keine Festbetragsregelungen existieren, wurde jeweils das günstigste Arzneimittel sowie die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße ausgewählt. Importarzneimittel wurden dabei nicht berücksichtigt. Für Apremilast wurden abweichend von den anderen Wirkstoffen alle Packungsgrößen dargestellt. Die Angaben in Tabelle 3-19 entsprechen den Arzneimittelpreisen in der LAUER-Taxe mit dem Stand vom 01.01.2015 (LAUER-FISCHER GmbH, 2015) Im Folgenden werden die Berechnungen erläutert.

Apremilast

Apremilast ist in 3 verschiedenen Packungsgrößen verfügbar. Die Starterpackung von Apremilast enthält verschiedene Wirkstärken mit 10 mg, 20 mg und 30 mg für die ersten 14 Tage der Therapie inklusive der Titrationsphase. Neben der Starterpackung sind Packungen mit 56 und 168 Tabletten der Wirkstärke 30 mg im Handel erhältlich. Auf Basis des Apothekenabgabepreises stellt die größte Packung mit 168x 30 mg zu 4.080,34 € (Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens (APU): 3.282,23 €) die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße pro Mengeneinheit (hier Stück) dar, auch wenn der APU pro Mengeneinheit für die Packungen mit 56 und 168 Tabletten identisch ist. Für die weitere Kalkulation wird daher die Starterpackung für die Titrationsphase und die größte Packung mit 168 Tabletten für die Erhaltungsphase herangezogen.

Die Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis reduziert um den fixen Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 1,77 € pro Packung und reduziert um den Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 7% auf den APU (d. h. für die Starterpackung: $0,07 \times 527,50 \text{ €} = 36,93 \text{ €}$ bzw. für die größte Packung mit 168 Tabletten: $0,07 \times 3.282,23 \text{ €} = 229,76$).

Die GKV-Kosten pro herangezogener Apremilast-Packung errechnen sich wie folgt:

Starterpackung (10/20/30 mg, 27 Tabletten): $677,91 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 36,93 \text{ €} = \underline{639,21 \text{ €}}$
Größte Packung (30 mg, 168 Tabletten): $4.080,34 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 229,76 \text{ €} = \underline{3.848,81 \text{ €}}$

Adalimumab

Adalimumab wird in den Packungsgrößen N1 (2 Stück) und N3 (6 Stück) jeweils als Pen und Fertigspritze in der Wirkstärke 40 mg angeboten. Auf Basis des Apothekenabgabepreises ist die Packungsgröße N3 mit 6x 40 mg zu 5.231,36 € (APU: 4.221,30 €) die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße je Mengeneinheit (hier Stück). Es gibt keine preislichen Unterschiede zwischen den Applikationsformen eines Pens und einer Fertigspritze.

Die GKV-Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis reduziert um den fixen Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 1,77 € pro Packung und reduziert um den Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 7% auf den APU ($0,07 \times 4.221,30 \text{ €} = 295,49 \text{ €}$).

Die GKV-Kosten pro herangezogener Adalimumab-Packung errechnen sich wie folgt:

N3 Packungsgröße (40 mg, 6 Stück): $5.231,36 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 295,49 \text{ €} = \underline{4.934,10 \text{ €}}$

Infliximab

Infliximab wird in den Packungsgrößen N1 (2 Stück, 3 Stück und 4 Stück) und N2 (5 Stück) in der Wirkstärke 100 mg angeboten. Auf Basis des Apothekenabgabepreises ist die Packungsgröße N2 mit 5x 100 mg zu 4.674,97 € (APU: 3.767,36 €) die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße je Einheit (hier Stück).

Die GKV-Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis reduziert um den fixen Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 1,77 € pro Packung und reduziert um den Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 7% auf den APU ($0,07 \times 3.767,36 \text{ €} = 263,72 \text{ €}$). Hinzu kommt noch der Abzug des Rabattes durch das Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V in Höhe von 51,78 €

Die GKV-Kosten pro herangezogener Infliximab-Packung errechnen sich wie folgt:

N2 Packungsgröße (100 mg, 5 Stück): 4.674,97 € - 1,77 € - 263,72 € - 51,78 € = 4.357,70 €

Ustekinumab

Ustekinumab wird in der Packungsgröße N1 (1 Stück) in den Wirkstärken 45 mg und 90 mg zum gleichen Preis angeboten. Wie in Abschnitt 3.3.1 näher erläutert, wird hier nur die Wirkstärke 45 mg dargestellt. Auf Basis des Apothekenabgabepreises ist die Packungsgröße N1 mit 1x 45 mg zu 5.021,41 € (APU: 4.050,00 €) die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße je Einheit (hier Stück).

Die GKV-Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis reduziert um den fixen Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 1,77 € pro Packung und reduziert um den Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 7% auf den APU ($0,07 \times 4.050,00 \text{ €} = 283,50 \text{ €}$).

Die GKV-Kosten pro herangezogener Ustekinumab-Packung errechnen sich wie folgt:

N1 Packungsgröße (45 mg, 1 Stück): 5.021,41 € - 1,77 € - 283,50 € = 4.736,14 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen.

Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Apremilast (Otezla®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben	Initiierung beim Dermatologen	Hautärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 10211)	Einmalig	1
		Weiterbehandlung beim Hausarzt	Hausärztliche Versichertenpauschale 19.-54. Lebensjahr (EBM 03000)	1 pro Quartal	3
			Chronikerzuschlag für einen Arzt-Patienten-Kontakt (EBM 03220)	1 pro Quartal	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Adalimumab (Humira®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt.	Behandlung beim Dermatologen	Hautärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 10211)	1 pro Quartal	4
			Voruntersuchungen	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	Einmalig
		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (EBM 32670) zum Ausschluss einer Tuberkulose		Einmalig	1
		Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax (EBM 34220)		Einmalig	1
		Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211)		Einmalig	1
		Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)	Einmalig	1	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Infliximab (Remicade®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vom Plaque-Typ, 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.	Behandlung beim Dermatologen	Hautärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 10211)	1 pro Quartal	4
			Voruntersuchungen	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	Einmalig
		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (EBM 32670) zum Ausschluss einer Tuberkulose		Einmalig	1
		Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax (EBM 34220)		Einmalig	1
		Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211)		Einmalig	1
		Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)		Einmalig	1
		Infusion	Praxisklinische Betreuung 2h (EBM 01510)	1 pro Behandlung	8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ustekinumab (Stelara®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psororiasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.	Behandlung beim Dermatologen	Hautärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 10211)	1 pro Quartal	4
		Voruntersuchungen	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	Einmalig	1
			Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (EBM 32670) zum Ausschluss einer Tuberkulose	Einmalig	1
			Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax (EBM 34220)	Einmalig	1
			Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211)	Einmalig	1
DNA: Desoxyribonukleinsäure; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

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

In Tabelle 3-20 sind die bei einer Behandlung mit Apremilast oder mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechend der Fachinformationen regelhaft zusätzlich anfallenden GKV-Leistungen wiedergegeben. Um einen Abgleich der Angaben mit der Abrechnungspraxis der verschreibenden Ärzte zu gewährleisten, fand eine Überprüfung der abgerechneten Leistungen durch niedergelassene Dermatologen statt, die die gemachten Angaben bestätigt haben. Es wurden die hautärztliche Grundpauschale und die radiologische Konsiliarpauschale für das 6.-59. Lebensjahr sowie die hausärztliche Versichertenpauschale für das 19.-54. Lebensjahr ausgewählt, da die Mehrzahl der Patienten in der Zielpopulation mit diesen Altersklassen abgedeckt ist (siehe Altersverteilung der Zielpopulation in Tabelle 3-9 in Abschnitt 3.2.3).

Apremilast

Gemäß der Fachinformation von Apremilast (Otezla®) soll die Behandlung von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis eingeleitet werden. Eine weitere Behandlung bzw. Überwachung durch einen Facharzt ist nicht vorgeschrieben (Celgene Europe Limited, 2015). Die Weiterbehandlung kann somit von einem Hausarzt durchgeführt werden.

Zur Initiierung der Behandlung ergibt sich eine Facharztuntersuchung im ersten Quartal. Bei dieser Untersuchung kann der Dermatologe die hautärztliche Grundpauschale für das 6.-59. Lebensjahr (Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 10211) abrechnen. Die Grundpauschale enthält den persönlichen Arzt-Patientenkontakt als obligaten Leistungsinhalt und ist einmal im Behandlungsfall, d. h. einmal im Quartal, abrechenbar.

Nach der Initiierung der Therapie mit Apremilast beim Facharzt kann der Patient beim Hausarzt weiterbehandelt werden. Daraus ergibt sich für die folgenden 3 Quartale des Jahres die Berechnung der hausärztlichen Versichertenpauschale für das 19.-54. Lebensjahr (EBM 03000), sowie die Chronikerpauschale für die Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung (EBM 03220) und mit einem persönlichen Arzt-Patientenkontakt als obligaten Leistungsinhalt. Beide Leistungen können einmal im Behandlungsfall, d. h. einmal im Quartal, abgerechnet werden.

Darüber hinaus ergeben sich aus der Fachinformation keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Apremilast.

Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab

Gemäß den Fachinformationen von Humira®, Remicade® und Stelara® ist die Behandlung mit den Wirkstoffen Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab nur von qualifizierten Ärzten bzw. Fachärzten, die in der Diagnose und der Therapie der Plaque-Psoriasis erfahren sind, einzuleiten und zu überwachen (Abbvie GmbH & Co KG, 2014; Janssen-Cilag GmbH, 2014a; Janssen-Cilag GmbH, 2014b; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014). Daraus ergibt sich die Abrechnung der hautärztlichen Grundpauschale für das 6.-59. Lebensjahr (EBM 10211), die den persönlichen Arzt-Patientenkontakt als obligaten Leistungsinhalt enthält und einmal im Behandlungsfall, d. h. einmal im Quartal, abgerechnet werden kann. Über einen Behandlungszeitraum von einem Jahr fällt die hautärztliche Grundpauschale entsprechend 4 Mal an.

Gemäß den Angaben in der Fachinformation darf eine Behandlung mit den genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien bei Vorliegen einer aktiven Tuberkulose nicht eingeleitet werden. Alle Patienten müssen einmalig vor der Behandlung hinsichtlich einer aktiven oder latenten Tuberkulose untersucht werden. Für Adalimumab und Infliximab ist spezifiziert, dass die Diagnostik eine detaillierte medizinische Anamnese bezüglich einer Tuberkulosevorerkrankung oder eines möglichen Kontakts zu Tuberkulose-Kranken und einer vorherigen und/oder derzeitigen immunsuppressiven Therapie umfassen sollte. Geeignete Untersuchungen, d. h. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme, sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (Abbvie GmbH & Co KG, 2014; MSD Sharp & Dohme

GmbH, 2014). Die Fachinformation von Ustekinumab macht diesbezüglich ähnliche Vorgaben. Auch hier sollen die Patienten vor Beginn der Behandlung auf eine Tuberkuloseinfektion untersucht werden (Janssen-Cilag GmbH, 2014a; Janssen-Cilag GmbH, 2014b). Der Tuberkulin-Hauttest kann vor Einleitung einer Behandlung mit einem Arzneimittel, für das der Ausschluss einer latenten oder aktiven Tuberkulose in der Fachinformation gefordert wird, über die EBM-Ziffer „quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung“ (EBM 32670) abgerechnet werden. Da nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle Dermatologen ein Röntgen-Gerät besitzen, wird angenommen, dass ein Radiologe die Röntgen-Thorax-Aufnahme als Auftragsleistung übernimmt. Dementsprechend kann der beauftragte Radiologe einmalig die Röntgen-Aufnahme des knöchernen Thorax und/oder seiner Teile (EBM 34220) sowie die radiologische Konsiliarpauschale für das 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211) abrechnen.

Zusätzlich müssen alle Patienten vor Beginn einer Therapie mit Adalimumab und Infliximab auf eine Hepatitis B-Virus-Infektion untersucht werden (Abbvie GmbH & Co KG, 2014; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014). Daraus ergibt sich für diese beiden Präparate die einmalige Abrechnung eines Tests zum Nachweis einer Hepatitis-B-Infektion (EBM 32823) vor Behandlungsbeginn.

Da für alle Präparate kurativ-ambulante Behandlungsfälle mit Auftragsleistungen aus Kapitel 32 des EBM-Kataloges berechnet werden (d. h. quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung sowie Nachweis der Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure (DNA)), kommt noch die einmalige Abrechnung der Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung hinzu (EBM 12225).

Zusätzlich kann bei Infliximab die Verabreichung als Infusion abgerechnet werden. Infliximab-Infusionen werden von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht. Alle Patienten sind zudem nach der Infusion mindestens 1 bis 2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten. Aufgrund der Infusionstherapie entstehen zusätzliche Kosten, die über die EBM-Ziffer 01510 erstattet werden. Sie enthält die Beobachtung und Betreuung eines Kranken unter parenteraler intravasaler Behandlung mit monoklonalen Antikörpern über eine Dauer von mehr als 2 Stunden als obligaten Leistungsinhalt und fällt für jede Infliximab-Behandlung, d. h. 8 Mal pro Jahr an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung			Kosten pro Leistung in Euro
Behandlung beim Hausarzt	Hausärztliche Versichertenpauschale 19.-54. Lebensjahr (EBM 03000)	122 Punkte	12,53
	Chronikerzuschlag für einen Arzt-Patienten-Kontakt pro Quartal (EBM 03220)	130 Punkte	13,35
Behandlung beim Dermatologen	Hautärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 10211)	140 Punkte	14,38
Voruntersuchungen	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	5 Punkte	0,51
	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (EBM 32670) zum Ausschluss einer Tuberkulose	-	58,00
	Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax (EBM 34220)	95 Punkte	9,76
	Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211)	44 Punkte	4,52
	Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)	-	89,50
Infusion	Praxisklinische Betreuung 2h (EBM 01510)	502 Punkte	51,56
DNA: Desoxyribonukleinsäure; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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

Die Kosten und die Punktzahlen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem EBM der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 1. Quartal 2015 (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2015a). Den Kosten pro Leistung liegt der aktuelle Punktwert von 10,2718 Cent zu Grunde (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2015b).

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-13 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-14 (Anzahl Patienten mit therapeutisch

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

bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung		Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Apremilast (Otezla®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.	Initiierung beim Dermatologen	Hautärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 10211)	14,38	466.027,04 - 1.396.484,94
		Weiterbehandlung beim Hausarzt	Hausärztliche Grundpauschale 19.-54.Lebensjahr (EBM 03000)	37,59	1.218.216,72 - 3.650.477,67
			Chronikerzuschlag für einen Arzt-Patienten-Kontakt (EBM 03220)	40,05	1.297.940,40 - 3.889.375,65
		Gesamte Zusatzkosten		92,02	2.982.184,16 - 8.936.338,26

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung		Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Adalimumab (Humira®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt.	Behandlung beim Dermatologen	Hautärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 10211)	57,52	1.864.108,16 - 5.585.939,76
			Voruntersuchungen	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	0,51
		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (EBM 32670) zum Ausschluss einer Tuberkulose		58,00	1.879.664,00 - 5.632.554,00
		Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax (EBM 34220)		9,76	316.302,08 - 947.822,88
		Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211)		4,52	146.484,16 - 438.950,76
		Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)		89,50	2.900.516,00 - 8.691.613,50
		Gesamte Zusatzkosten		219,81	7.123.602,48 - 21.346.408,53

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung		Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Infliximab (Remicade®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vom Plaque-Typ, 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.	Behandlung beim Dermatologen	Hautärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 10211)	57,52	1.864.108,16 - 5.585.939,76
			Voruntersuchungen	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	0,51
		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (EBM 32670) zum Ausschluss einer Tuberkulose		58,00	1.879.664,00 - 5.632.554,00
		Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax (EBM 34220)		9,76	316.302,08 - 947.822,88
		Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211)		4,52	146.484,16 - 438.950,76
		Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)		89,50	2.900.516,00 - 8.691.613,50
		Infusion	Praxisklinische Betreuung 2h (EBM 01510)	412,48	13.367.651,84 - 40.057.170,24
		Gesamte Zusatzkosten			632,29

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung		Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Ustekinumab (Stelara®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.	Behandlung beim Dermatologen	Hautärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 10211)	57,52	1.864.108,16 - 5.585.939,76
			Voruntersuchungen	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	0,51
		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (EBM 32670) zum Ausschluss einer Tuberkulose		58,00	1.879.664,00 - 5.632.554,00
		Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax (EBM 34220)		9,76	316.302,08 - 947.822,88
		Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211)		4,52	146.484,16 - 438.950,76
		Gesamte Zusatzkosten			130,31
a: Die Grundlage dieser Berechnung ist die GKV-Zielpopulation aus Abschnitt 3.2.4 / 3.2.5 von 32.408-97.113 Patienten. DNA: Desoxyribonukleinsäure; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

Tabelle 3-22 stellt die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Jahr (pro Patient und für die GKV-Zielpopulation insgesamt) dar.

Die Zusatzkosten pro Patient pro Jahr wurden berechnet gemäß der in Tabelle 3-20 gelisteten Anzahl der Leistungen pro Jahr und der in Tabelle 3-21 gelisteten Kosten je Leistung. Die Berechnung je Wirkstoff wird im Folgenden im Detail dargestellt.

Zusatzkosten pro Patient pro Jahr:**Apremilast**

Initiierung der Therapie beim Dermatologen	
EBM 10211 (Hautärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr)	1x 14,38 € = 14,38 €
Weiterbehandlung beim Hausarzt	
EBM 03000 (Hausärztliche Versichertenpauschale 19.-54. Lebensjahr)	3x 12,53 € = 37,59 €
EBM 03220 (Chronikerzuschlag (1 Arzt-Patienten-Kontakt))	3x 13,35 € = 40,05 €
Summe:	<u>92,02 €</u>

Adalimumab

Behandlung beim Dermatologen	
EBM 10211 (Hautärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr)	4x 14,38 € = 57,52 €
Voruntersuchungen	
EBM 12225 (Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung)	1x 0,51 € = 0,51 €
EBM 32670 (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung) zum Ausschluss der Tuberkulose	1x 58,00 € = 58,00 €
EBM 34220 (Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax)	1x 9,76 € = 9,76 €
EBM 24211 (Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr)	1x 4,52 € = 4,52 €
EBM 32823 (Hepatitis B-Virus-DNA)	1x 89,50 € = 89,50 €
Summe:	<u>219,81 €</u>

Infliximab

Behandlung beim Dermatologen	
EBM 10211 (Hautärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr)	4x 14,38 € = 57,52 €
Voruntersuchungen	
EBM 12225 (Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung)	1x 0,51 € = 0,51 €
EBM 32670 (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung) zum Ausschluss der Tuberkulose	1x 58,00 € = 58,00 €
EBM 34220 (Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax)	1x 9,76 € = 9,76 €
EBM 24211 (Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr)	1x 4,52 € = 4,52 €
EBM 32823 (Hepatitis B-Virus-DNA)	1x 89,50 € = 89,50 €
Infusion	
EBM 01510 (Praxisklinische Betreuung 2h)	8x 51,56 € = 412,48 €
Summe:	<u>632,29 €</u>

Ustekinumab

Behandlung beim Dermatologen	
EBM 10211 (Hautärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr)	4x 14,38 € = 57,52 €

Voruntersuchungen	
EBM 12225 (Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung)	1x 0,51 € = 0,51 €
EBM 32670 (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung) zum Ausschluss der Tuberkulose	1x 58,00 € = 58,00 €
EBM 34220 (Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax)	1x 9,76 € = 9,76 €
EBM 24211 (Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr)	1x 4,52 € = 4,52 €
Summe:	<u>130,31 €</u>

Zusatzkosten für die GKV-Zielpopulation insgesamt:

Zur Berechnung der Zusatzkosten für die gesamte GKV-Zielpopulation wurden die oben berechneten Zusatzkosten pro Patient pro Jahr mit der in Abschnitt 3.2.4 (Tabelle 3-13) bzw. Abschnitt 3.2.5 (Tabelle 3-14) genannten Anzahl der GKV-Patienten (32.408 - 97.113) multipliziert und die Spanne angegeben.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Apremilast (Otezla®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben	Apremilast: 16.804,21 Zusatzleistungen: 92,02 Gesamt: 16.896,23	547.573.021,84 - 1.640.843.583,99
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab (Humira®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt.	Adalimumab: 23.190,27 Zusatzleistungen: 219,81 Gesamt: 23.410,08	758.673.872,64 - 2.273.423.099,04
Infliximab (Remicade®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vom Plaque-Typ, 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.	Infliximab: 34.861,60 Zusatzleistungen: 632,29 Gesamt: 35.493,89	1.150.285.987,12 - 3.446.918.139,57
Ustekinumab (Stelara®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.	Ustekinumab: 23.680,70 Zusatzleistungen: 130,31 Gesamt: 23.811,01	771.667.212,08 - 2.312.358.614,13
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Grundlage dieser Berechnung ist die GKV-Zielpopulation aus Abschnitt 3.2.4 / 3.2.5 von 32.408-97.113 Patienten. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PUVA: Psoralen in Kombination mit UVA-Licht</p>			

In Tabelle 3-23 sind die Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV-Zielpopulation als Summe der Arzneimittelkosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte und der Zusatzkosten für GKV-Leistungen für Apremilast und die zweckmäßigen Vergleichstherapien dargestellt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV-Zielpopulation wurden die berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient mit der in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-13, bzw. Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14, genannten Anzahl der GKV-Patienten (32.408-97.113) multipliziert und die Spanne angegeben.

Apremilast

Die Arzneimittelkosten für Apremilast pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 729 Behandlungen und einer Dosierung von 10-30 mg je Behandlung an Tag 1-6 und 30 mg je Behandlung ab Tag 7 (Tabelle 3-16). Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21.750 mg (Tabelle 3-18). Die Starterpackung für Tag 1-14 deckt mit 4 Tabletten à 10 mg, 4 Tabletten à 20 mg und 19 Tabletten à 30 mg in der Summe 690 mg des Jahresdurchschnittsverbrauchs ab. Für die verbleibenden 21.060 mg werden 4,2 der wirtschaftlichsten Packung mit je 168 Tabletten à 30 mg benötigt ($21.060 \text{ mg} / (168 \times 30 \text{ mg}) = 4,2$).

Die Arzneimittelkosten von Apremilast pro Patient pro Jahr berechnen sich somit wie folgt:

1x Starterpackung (10/20/30 mg, 27 Tabletten): 639,21 €

4,2x Größte Packung (30 mg, 168 Tabletten): $4,2 \times 3.848,81 \text{ €} = 16.165,00 \text{ €}$

Summe: 16.804,21 €

Durch Addition der Zusatzkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 92,02 €, die sich aus Tabelle 3-22 ergeben, betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient **16.896,23 €**. Für die GKV-Zielpopulation (32.408-97.113) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von **547.573.021,84 - 1.640.843.583,99 €**.

Adalimumab

Die Arzneimittelkosten für Adalimumab pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 28 Behandlungen und einer Dosierung von 40 mg je Behandlung (Tabelle 3-16). Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.120 mg (Tabelle 3-18), was dem 4,7-fachen der wirtschaftlichsten N3 Packungsgröße entspricht ($1.120 \text{ mg} / (6 \times 40 \text{ mg}) = 4,7$).

Die Arzneimittelkosten von Adalimumab pro Patient pro Jahr berechnen sich somit wie folgt:

4,7x N3 Packungsgröße (40 mg, 6 Stück): $4,7 \times 4.934,10 \text{ €} = \underline{23.190,27 \text{ €}}$

Durch Addition der Zusatzkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 219,81 €, die sich aus Tabelle 3-22 ergeben, betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient **23.410,08 €**. Für die GKV-Zielpopulation (32.408-97.113) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von **758.673.872,64 - 2.273.423.099,04 €**.

Infliximab

Die Arzneimittelkosten für Infliximab pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 8 Behandlungen (Tabelle 3-16) und einem Verbrauch je Behandlung von 425 mg (Tabelle 3-18). Je Behandlung werden 5 Durchstechflaschen à 100 mg benötigt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für 8 Behandlungen wird daher durch 8 N2 Packungen gedeckt, die der wirtschaftlichsten Packungsgröße entsprechen.

Die Arzneimittelkosten von Infliximab pro Patient pro Jahr berechnen sich somit wie folgt:

8x N2 Packungsgröße (100 mg, 5 Stück): $8x 4.357,70 \text{ €} = \underline{34.861,60 \text{ €}}$

Durch Addition der Zusatzkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 632,29 € die sich aus Tabelle 3-22 ergeben, betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient **35.493,89 €**. Für die GKV-Zielpopulation (32.408-97.113) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von **1.150.285.987,12 - 3.446.918.139,57 €**

Ustekinumab

Die Arzneimittelkosten für Ustekinumab pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 5 Behandlungen (Tabelle 3-16) und einer Dosierung von 45 mg je Behandlung (Tabelle 3-18). Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 225 mg (Tabelle 3-18), was 5,0 der wirtschaftlichsten N1 Packungsgröße entspricht ($225 \text{ mg} / (1x 45 \text{ mg}) = 5,0$).

Die Arzneimittelkosten von Ustekinumab pro Patient pro Jahr berechnen sich somit wie folgt:

5,0x N1 Packungsgröße (45 mg, 1 Stück): $5,0x 4.736,14 \text{ €} = \underline{23.680,70 \text{ €}}$

Durch Addition der GKV-Zusatzkosten von 130,31 € die sich aus Tabelle 3-22 ergeben, betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient **23.811,01 €**. Für die GKV-Zielpopulation (32.408-97.113) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von **771.667.212,08 - 2.312.358.614,13 €**

In Tabelle 3-24 werden diese Angaben nochmals in einer vergleichenden Übersicht zusammengefasst.

Tabelle 3-24: Darstellung der Jahrestherapiekosten im Vergleich

Therapie	Arzneimittelkosten pro Patient	GKV-Zusatzkosten pro Patient	Jahrestherapiekosten pro Patient	Jahrestherapiekosten GKV-Zielpopulation
Apremilast	16.804,21 €	92,02 €	16.896,23 €	547.573.021,84 € - 1.640.843.583,99 €
Adalimumab	23.190,27 €	219,81 €	23.410,08 €	758.673.872,64 € - 2.273.423.099,04 €
Infliximab	34.861,60 €	632,29 €	35.493,89 €	1.150.285.987,12 € - 3.446.918.139,57 €
Ustekinumab	23.680,70 €	130,31 €	23.811,01 €	771.667.212,08 € - 2.312.358.614,13 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 ermittelten Patientenzahlen sollen in diesem Abschnitt die zu erwartenden Versorgungsanteile für den Einsatz von Apremilast dargestellt werden. Da Apremilast noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist, liegen noch keine konkreten Verordnungsdaten vor, so dass eine quantitative Aussage zu den Versorgungsanteilen schwierig ist. Im Folgenden wird daher qualitativ diskutiert, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets zu erwarten sind.

Hinsichtlich der Differenzierung der Erkrankung nach dem ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist die Behandlung der Plaque-Psoriasis hauptsächlich dem ambulanten Sektor zuzuordnen. Wie die Klinikstatistik des statistischen Bundesamtes berichtet, sind im aktuellen Berichtsjahr 2012 von den rund 1,65 Millionen erfassten Hauptdiagnosen nur etwa 6.000 vollstationäre Psoriasis-Fälle auf Basis des übergeordneten ICD-10-Codes L40.- gemeldet (Statistisches Bundesamt, 2013). Dies entspricht lediglich 0,4% und umfasst Patienten sowohl mit Plaque-Psoriasis als auch mit Psoriasis-Arthritis sowie den weiteren

unter dem ICD-10-Code L40.- geführten Formen wie beispielsweise der Psoriasis pustulosa, guttata und inversa. Apremilast wird oral eingenommen und benötigt daher grundsätzlich keine stationäre Aufnahme für die Applikation. Darüber hinaus sind Patienten, die potenziell für eine Therapie mit Apremilast in Frage kommen, grundsätzlich in einem guten gesundheitlichen Gesamtzustand. Laut Fachinformation ist eine Anwendung von Apremilast im ambulanten Versorgungssektor empfohlen (Celgene Europe Limited, 2015). Daher wird im vorliegenden Dossier davon ausgegangen, dass der in Abschnitt 3.2.4 genannte Anteil von rund 86,56% GKV-versicherten Patienten fast ausschließlich im ambulanten Bereich versorgt werden wird.

Medizinische Gründe für eine Nicht-Behandlung mit Apremilast stellen Kontraindikationen dar. Gemäß der Fachinformation darf Apremilast nicht verabreicht werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einer der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation gelisteten sonstigen Bestandteile vorliegt sowie bei Vorliegen einer Schwangerschaft (Celgene Europe Limited, 2015). Überempfindlichkeitsreaktionen wurden in klinischen Studien nur selten beobachtet (Celgene Europe Limited, 2015). Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurden in den Studien PSOR-008 und PSOR-009 bis zur 52. Therapiewoche nur bei 7,3% der Patienten des Interventionsarms beobachtet (siehe Modul 4A, Tabelle 4-43 und Abschnitt 4.4.2). Aufgrund der geringen numerischen Bedeutung und fehlender Übertragbarkeit von der Studien- auf die Versorgungssituation können diese Aspekte zur Beurteilung der Versorgungsanteile vernachlässigt werden.

Um Aussagen zur Patientenpräferenz machen zu können, wurden die Ergebnisse der großen und multinational durchgeführten MAPP-Umfrage herangezogen, in der die Patienten unter anderem zu ihren Präferenzen hinsichtlich der idealen Arzneimitteltherapie befragt wurden (Frage 31a und 31b des verwendeten Fragebogens) (Lebwohl et al., 2014). Diese Umfrage schloss 406 Psoriasis-Patienten in Deutschland ein. Von den 406 Psoriasis-Patienten gaben 77% an, an einer reinen Plaque-Psoriasis erkrankt zu sein, 16% an einer Plaque-Psoriasis und einer Psoriasis-Arthritis. Aufgrund des geringen Anteils an Befragten mit einer reinen Psoriasis-Arthritis-Diagnose (7%) wurde die Auswertung auf Basis der Gesamtbefragungspopulation (n=406) als näherungsweise repräsentativ für die Plaque-Psoriasis in Deutschland erachtet. 86% der Psoriasis-Patienten gaben an, dass ein großer Bedarf hinsichtlich einer neuen Therapieoption besteht. Neben einer höheren Wirksamkeit wurde ein verbesserter Zugang zur Medikation als wichtigste Präferenz genannt (Celgene GmbH, 2014). Hier spiegelt sich die in den Abschnitten 3.2.2 und 3.2.3 beschriebene medikamentöse Unterversorgung wider, die von den Patienten durchaus wahrgenommen wird. Hinsichtlich der gesundheitlichen Risiken beim langfristigen Einsatz der aktuell verfügbaren Medikation gaben zudem 56% bei konventionell-systemischer Therapie bzw. 49% bei Biologika-Therapie an, „sehr besorgt“ bis „leicht besorgt“ zu sein (Frage 29 des Fragebogens) (Celgene GmbH, 2014). Das positive Nebenwirkungsprofil von Apremilast gegenüber den derzeit zur Verfügung stehenden Medikationen (siehe Abschnitt 3.2.2 und Modul 4, Abschnitt 4.4.2) lässt erwarten, dass Apremilast von den Patienten bevorzugt werden wird.

In der bereits in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Analyse der Gesundheitsforen Leipzig wurde festgestellt, dass erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis nicht ausreichend therapiert werden d. h. eine Unterversorgung vorliegt (Gesundheitsforen Leipzig, 2014). Wie ebenfalls in Abschnitt 3.2.3 ausgeführt, wird dies von Schäfer et al. 2011 und Nast et al. 2008 bestätigt (Nast et al., 2008; Schäfer et al., 2011). Da es nach dem heutigen Kenntnisstand nicht möglich ist, die Psoriasis zu heilen oder eine langanhaltende, symptom- und therapiefreie Remissionsphase herbeizuführen und bei der Mehrzahl der Patienten nach Therapieende bereits neue Krankheitsschübe folgen (Mrowietz et al., 2011), sind wirksame, sichere und verträgliche Therapieoptionen für die Langzeitanwendung von Nöten. Diese müssen von Ärzten und Patienten akzeptiert werden und eine gute Lebensqualität der Psoriasis-Patienten sicherstellen. Dies wird auch in den aktuellen nationalen Versorgungszielen der DDG und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen (BVDD) als wichtiges Ziel in der Psoriasis-Therapie gefordert (DDG und BVDD, 2010).

Aus den Aussagen zur Patientenpräferenz und zur derzeitigen Versorgungssituation geht hervor, dass bei den betroffenen Patienten ein klarer Bedarf hinsichtlich alternativer Therapieoptionen besteht.

Apremilast ist indiziert für die Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben. Im Abschnitt 3.2.3 wurde die Anzahl der von dieser Indikation betroffenen Patienten in Deutschland ermittelt. Basierend auf der Prävalenz der Erkrankung und unter Berücksichtigung der derzeitigen Abbildung im ambulanten Versorgungssektor ergab sich eine Spanne von 32.408-97.113 GKV-Patienten für das Jahr 2015. Ein neues Arzneimittel - so auch Apremilast - wird grundsätzlich keinen 100%igen Versorgungsanteil abdecken, sondern im Gegenteil mit einem geringeren Anteil nach Markteinführung starten. Dieser wird sich über die Jahre abhängig von der Akzeptanz bei Ärzten und Patienten entwickeln. Die Marktpenetration eines Arzneimittels ist eng mit der Bereitschaft der Ärzte verzahnt, erste Patienten 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 Apremilast der Fall ist. Im Anwendungsgebiet von Apremilast sind die Biologika Ustekinumab, Infliximab und Adalimumab sowie Etanercept zugelassen. Weitere Biologika sind in der Entwicklung und werden in den nächsten Jahren auf den Markt kommen, so dass mehrere Therapieoptionen für die Versorgung der Zielpopulation zur Verfügung stehen. Es ist daher zu erwarten, dass dementsprechend nur ein Anteil der Patienten für die Behandlung mit Apremilast zur Verfügung steht und eine vollständige Marktpenetration nicht eintreffen wird. Eine quantitative Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Apremilast kann 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.

Da sich hinsichtlich der Versorgungsanteile keine Änderungen ergeben, bleibt es bei einer Anzahl von 32.408-97.113 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Damit ist keine Anpassung der Jahrestherapiekosten von Nöten, d. h. die Angaben aus Abschnitt 3.3.5 bleiben bestehen.

Die beiden Krankheitsbilder der Plaque-Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis sind medizinisch eng miteinander verbunden. Aufgrund überlappender Diagnosestellung kann sich möglicherweise eine teilweise - jedoch nicht quantifizierbare - Überschneidung der beiden dargestellten Patientenpopulationen und damit auch der Kosten ergeben, so dass diese nicht als völlig überschneidungsfrei und damit additiv betrachtet werden können.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer (Abschnitt 3.3.1) sowie zum Verbrauch (Abschnitt 3.3.2) wurden anhand der Fachinformationen von Apremilast (Otezla[®]), Humira[®], Remicade[®] und Stelara[®] ermittelt; die Fachinformationen der zVT wurden über www.fachinfo.de bezogen. Der Mikrozensus 2013 mit der Angabe zum durchschnittlichen Körpergewicht eines Deutschen findet sich auf der Internetseite des statistischen Bundesamtes (www.destatis.de) (Statistisches Bundesamt, 2014). Die Angaben zu den DDD sind zum

einen der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland in 2015 entnommen (bezogen über www.dimdi.de) und zum anderen basierend auf dem Jahresdurchschnittsverbrauch für das vorliegende Dossier berechnet.

Die Preisangaben zur Berechnung der GKV-Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien (Abschnitt 3.3.3) entstammen der LAUER-Taxe mit dem Informationsstand vom 01.01.2015. Die Preise für Apremilast entsprechen den am 23.01.2015 bei der Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA) eingereichten und ab dem 15.02.2015 gültigen Packungspreisen (Celgene GmbH, 2015).

Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und deren Häufigkeiten (Abschnitt 3.3.4) wurden den Fachinformationen der oben genannten Arzneimittel entnommen, die EBM-Ziffern, Punktwerte und Kosten der einzelnen GKV-Leistungen dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand 1. Quartal 2015 (bezogen über www.kbv.de).

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 wurde sowohl der errechnete Jahresdurchschnittsverbrauch aus Abschnitt 3.3.2 als auch die Arzneimittelkosten und Packungsgrößen aus Abschnitt 3.3.3 sowie die Kosten für GKV-Zusatzleistungen aus Abschnitt 3.3.4 herangezogen. In Abschnitt 3.3.6 wurden sowohl publizierte Literaturquellen aus den systematischen Literaturrecherchen als auch eigene Quellen verwendet (siehe Referenzliste). Außerdem wurde die Broschüre der DDG und des BVDD zu den nationalen Versorgungszielen über das Internetportal „www.versorgungsziele.de“ bezogen. Die aktuelle Klinikstatistik findet sich auf der Internetseite des statistischen Bundesamtes (www.destatis.de) (Statistisches Bundesamt, 2013). Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

- [1] Abbvie GmbH & Co KG. 2014. Fachinformation Humira[®] 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [2] Augustin, M., Spehr, C., Radtke, M. A., et al. 2014. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 12, 48-57.
- [3] Celgene Europe Limited. 2015. Fachinformation Otezla[®] 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2015.
- [4] Celgene GmbH. 2014. MAPP (Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) Befragung Deutschland. Stand: 01.12.2014.

- [5] Celgene GmbH. 2015. Meldung an die Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (Neuaufnahmen Arzneimittel) vom 23.01.2015.
- [6] Christophers, E., Barker, J. N., Griffiths, C. E., et al. 2010. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 24, 548-54.
- [7] DDG und BVDD. 2010. Psoriasis: Nationale Versorgungsziele 2010 - 2015. *Broschüre des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen (BVDD) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)* [Online]. Verfügbar: http://www.versorgungsziele.de/material/versorgungsziele_psoriasis_flyer.pdf [Aufgerufen am 16.07.2014].
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-006 Plaque-Psoriasis. 26.02.2014.
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014b. Schriftliche Bestätigung der zVT zur Beratungsanforderung 2014-B-005/006 Psoriasis Arthritis und Plaque-Psoriasis; Schreiben vom 16.09.2014.
- [10] Gesundheitsforen Leipzig. 2014. Value Dossier. Epidemiologie der Psoriasis und Psoriasis Arthritis. Stand: 05.12.2014.
- [11] Janssen-Cilag GmbH. 2014a. Fachinformation Stelara® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: März 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [12] Janssen-Cilag GmbH. 2014b. Fachinformation Stelara® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: März 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [13] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2015a. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen. Stand: 1. Quartal 2015. Verfügbar: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2015.pdf [Aufgerufen am 28.01.2015].
- [14] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2015b. Punktwert ab dem 1. Januar 2015. Verfügbar: <http://www.kbv.de/html/2054.php> [Aufgerufen am 19.01.2015].
- [15] LAUER-FISCHER GmbH 2015. Große Deutsche Spezialitäten-Taxe, LAUER-Taxe mit Apotheken-Ein- und Verkaufspreisen. Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis. Stand: 01.01.2015.
- [16] Lebwohl, M. G., Bachelez, H., Barker, J., et al. 2014. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70, 871-81 e1-30.
- [17] Mrowietz, U., Kragballe, K., Reich, K., et al. 2011. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research*, 303, 1-10.
- [18] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2014. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [19] Nast, A., Reytan, N., Rosumeck, S., et al. 2008. Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient

- registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : *JEADV*, 22, 1337-42.
- [20] Schäfer, I., Rustenbach, S. J., Radtke, M., et al. 2011. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland – Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. *Gesundheitswesen*, 73, 308-13.
- [21] Statistisches Bundesamt. 2013. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen (2012). Fachserie 12 Reihe 6.2.2 Verfügbar:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/VorsorgeRehabilitation/DiagnosedatenVorsorgeReha2120622127004.pdf?__blob=publicationFile
[Aufgerufen am 05.12.2014].
- [22] Statistisches Bundesamt. 2014. Mikrozensus 2013 - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung. Verfügbar:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf;jsessionid=9106F652F7EA9EB9D50A81E664E2F781.cae2?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 27.01.2015].
- [23] Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). 2015. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. *Herausg.: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)* [Online]. Verfügbar:
<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2015/atc-ddd-amtlich-2015.pdf> [Aufgerufen am 27.01.2015].
- [24] Yang, Y. W., Keller, J. J. & Lin, H. C. 2011. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study. *The British journal of dermatology*, 165, 1037-43.
- [25] Yeung, H., Takeshita, J., Mehta, N. N., et al. 2013. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA dermatology*, 149, 1173-9.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fach- und Gebrauchsinformation von Apremilast (Otezla[®]) entnommen (Celgene Europe Limited, 2015).

Anforderungen an die Diagnostik und die Qualifikation des medizinischen Personals

Die Behandlung mit Apremilast (Otezla[®]) sollte von Spezialisten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis bzw. der Psoriasis-Arthritis eingeleitet werden. Darüber hinaus ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik aus der Fach- und Gebrauchsinformation.

Anforderungen an die Infrastruktur

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Apremilast (Otezla[®]) beträgt 30 mg zweimal täglich, morgens und abends im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen, unabhängig von den Mahlzeiten. Ein initiales Titrationsschema, wie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 dargestellt, ist erforderlich. Nach initialer Titration ist keine erneute Titration erforderlich.

Tabelle 3-25: Dosistitrationsschema

Tag 1	Tag 2		Tag 3		Tag 4		Tag 5		Ab Tag 6	
Mor-gens	Mor-gens	Abends	Mor-gens	Abends	Mor-gens	Abends	Mor-gens	Abends	Mor-gens	Abends
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Wenn die Einnahme einer Dosis vergessen wurde, ist diese so bald wie möglich nachzuholen. Wenn es beinahe Zeit für die nächste Dosis ist, ist die vergessene Dosis auszulassen und die nächste Dosis zur üblichen Zeit einzunehmen.

In zulassungsrelevanten Studien wurde die größte Verbesserung innerhalb der ersten 24 Behandlungswochen beobachtet. Ist bei einem Patienten nach 24 Wochen noch kein therapeutischer Nutzen erkennbar, sollte die Behandlung überdacht werden. Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sollte regelmäßig beurteilt werden. Klinische Erfahrungen über 52 Wochen hinaus liegen nicht vor.

Bei einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome unerwünschter Wirkungen zu überwachen und eine entsprechende symptomatische Behandlung einzuleiten.

Spezielle Patientengruppen

- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml pro Minute, geschätzt nach der Cockcroft-Gault-Formel), sollte die Dosis von Apremilast auf 30 mg einmal täglich reduziert werden. Für die initiale Dosistitration wird in dieser Patientengruppe empfohlen, Apremilast (Otezla[®]) nur mit dem in Tabelle 3-25 angegebenen Schema für morgens zu titrieren und die Abenddosen auszulassen.

- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und ältere Patienten

Für diese Patientengruppen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

- Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Apremilast bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Apremilast (Otezla[®]) ist zum Einnehmen. Die Filmtabletten sind im Ganzen zu schlucken und können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Gegenanzeigen für die Einnahme von Apremilast (Otezla[®]) sind

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft

Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis von Apremilast (Otezla[®]) auf 30 mg einmal täglich reduziert werden.

Bei zu Beginn der Behandlung untergewichtigen Patienten sollte das Körpergewicht regelmäßig kontrolliert werden. Bei unerklärtem und klinisch relevantem Gewichtsverlust

sollte bei diesen Patienten eine ärztliche Abklärung erfolgen und das Absetzen der Behandlung erwogen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung starker Cytochrom P450 (CYP)3A4-Enzyminduktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) zusammen mit Apremilast wird nicht empfohlen. Die Apremilast-Exposition nimmt bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren ab und kann zu einem geringeren klinischen Ansprechen führen.

In klinischen Studien wurde Apremilast zusammen mit topischer Therapie (darunter Kortikosteroide, Kohlenteer-Shampoo und Salicylsäure-haltige Präparate zur Kopfhautbehandlung) und UVB-Phototherapie angewendet.

Apremilast kann zusammen mit einem potenten CYP3A4-Inhibitor wie Ketoconazol, zusammen mit Methotrexat oder zusammen mit oralen Kontrazeptiva angewendet werden, da keine klinisch bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen bestanden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um während der Behandlung eine Schwangerschaft zu verhindern.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Apremilast bei Schwangeren vor. Apremilast ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Apremilast wurde in der Milch laktierender Mäuse nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Apremilast oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden, daher soll Apremilast während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Beim Menschen liegen keine Daten zur Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien an Mäusen wurden bei männlichen Tieren beim 3-Fachen der klinischen Exposition und bei weiblichen Tieren beim 1-Fachen der klinischen Exposition keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet.

Weitere ausführliche Informationen sind der vollständigen, aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation von Apremilast (Otezla®) zu entnehmen (Celgene Europe Limited, 2015).

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 für einzelne Patientengruppen 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.

Das Arzneimittel ist nur auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben (European Medicines Agency, 2014; Celgene Europe Limited, 2015).

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 für Patientengruppen 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.

Ein Annex IV des EPAR war zum Zeitpunkt der Einreichung nicht veröffentlicht. Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels sind nicht zu erwarten.

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 für Patientengruppen 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.

Der Risikomanagementplan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen und enthält Angaben zur Durchführung von Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen für identifizierte und potenzielle Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Apremilast (Celgene Europe Limited, 2014).

Eine Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung findet sich in Tabelle 3-26; Übersichten über laufende und geplante bzw. abgeschlossene Studien / Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung sind in Tabelle 3-27 bzw. Tabelle 3-28 dargestellt.

Angaben zur Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Der RMP sieht für Apremilast ausschließlich Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation / Gebrauchsinformation) vor. Es bestehen keine zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung, die umgesetzt werden müssen.

Es gibt keine Studien, die eine Bedingung für die Zulassung darstellen. Der Status der Studien im Pharmakovigilanzplan ist der Tabelle 3-27 bzw. Tabelle 3-28 zu entnehmen (Celgene Europe Limited, 2014).

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche Aktivitäten) (Celgene Europe Limited, 2014)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Hypersensitivität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3 der Fachinformation: Kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; • Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Auflistung als unerwünschtes Ereignis • Hinweis für Patienten in der Gebrauchsinformation 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Pharmakokinetische Wechselwirkung mit starken CYP3A4-Induktoren	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation enthalten Informationen zu Wechselwirkungen • Die Gebrauchsinformation enthält Informationen zu Wechselwirkungen 	Keine
Gewichtsverlust bei Patienten mit BMI < 20 kg/m ²	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Ein Warnhinweis für untergewichtige Patienten ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgelistet; Gewichtsverlust ist als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt. 	Keine
Depression	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Depression wird in Abschnitt 4.8 der Fachinformation diskutiert. 	Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Vaskulitis	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet, da kein spezifisches Risiko für Vaskulitis während der Therapie mit Apremilast erkannt wurde. Dieses Sicherheitsbedenken kann durch aktive Überwachung im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz adäquat adressiert werden.	Keine
Risiko, einen Suizid auszulösen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet, da kein spezifisches Risiko, einen Suizid auszulösen, während der Therapie mit Apremilast erkannt wurde. Dieses Sicherheitsbedenken kann durch aktive Überwachung im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz adäquat adressiert werden.	Keine
Maligne Erkrankungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet, da kein spezifisches Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen während der Therapie mit Apremilast erkannt wurde. Dieses Sicherheitsbedenken kann durch aktive Überwachung im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz adäquat adressiert werden.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Nervöse Unruhe und Angstzustände	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet, da kein spezifisches Risiko für nervöse Unruhe und Angstzustände während der Therapie mit Apremilast erkannt wurde. Dieses Sicherheitsbedenken kann durch aktive Überwachung im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz adäquat adressiert werden.	Keine
schwere Infektionen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet, da kein spezifisches Risiko für schwere Infektionen während der Therapie mit Apremilast erkannt wurde. Dieses Sicherheitsbedenken kann durch aktive Überwachung im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz adäquat adressiert werden.	Keine
MACE und Tachyarrhythmie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet, da kein spezifisches Risiko für MACE und Tachyarrhythmie während der Therapie mit Apremilast erkannt wurde. Dieses Sicherheitsbedenken kann durch aktive Überwachung im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz adäquat adressiert werden.	Keine
Pränataler embryo-fetaler Abort und verzögerte fetale Entwicklung (verringerte Ossifikation und fetales Gewicht) in schwangeren Frauen unter Exposition mit Apremilast	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3 der Fachinformation: Kontraindiziert in der Schwangerschaft; Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthält Informationen zur Anwendung in der Schwangerschaft und Abschnitt 5.3 präklinische Informationen zu embryo-fetaler Entwicklung • Die Gebrauchsinformation enthält Informationen zur Anwendung während der Schwangerschaft (einschließlich nicht anzuwenden in der Schwangerschaft) 	Keine
Wichtige fehlende Informationen		
Pädiatrische Anwendung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält Informationen zur Anwendung von Apremilast bei Kindern • Die Gebrauchsinformation enthält einen Warnhinweis, dass die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren nicht empfohlen wird 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Patienten mit mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion.	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält Informationen zur Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion 	Keine
Langzeit-Sicherheit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation heben hervor, dass keine klinischen Erfahrungen bezüglich einer länger als 52 Wochen dauernden Anwendung vorliegen 	Keine
Begrenzte Daten zur Langzeit-Wirksamkeit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation heben hervor, dass keine klinischen Erfahrungen bezüglich einer länger als 52 Wochen dauernden Anwendung vorliegen 	Keine
Patienten mit mäßig und stark eingeschränkter Leberfunktion	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 5.2 der Fachinformation enthält Informationen zur Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion 	Keine
Anwendung bei Patienten unterschiedlicher ethnischer Herkunft	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet, da kein spezifisches Risiko für Patienten unterschiedlicher ethnischer Herkunft während der Therapie mit Apremilast erkannt wurde. Dieses Sicherheitsbedenken kann durch aktive Überwachung im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz adäquat adressiert werden.	Keine
Lebendimpfungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet, da kein spezifisches Risiko während der Therapie mit Apremilast erkannt wurde. Dieses Sicherheitsbedenken kann durch aktive Überwachung in Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz adäquat adressiert werden.	Keine
Potenzielle pharmakokinetische Wechselwirkungen des Apremilast-Metaboliten M12	Keine	Keine

BMI: Body Mass Index; CYP: Cytochrom P450; MACE: Major Adverse Cardiac Events (schwere kardiale Ereignisse)

Tabelle 3-27: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Studien / Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung

Studie / Aktivität, Titel und Kategorie*	Ziele	adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Zeitpunkt für die Einreichung vorläufiger oder finaler Berichte (geplant oder tatsächlich)
Bis zu 5 Jahre Behandlungsdauer in Phase 3-Studien (CC-10004-PSA-002, -003, -004, -005 und CC-10004-PSOR-008, -009)) um Langzeit-Daten zu sammeln Kategorie 3	Sammlung von Langzeit-Daten	Maligne Erkrankungen Langzeit- Sicherheit	fortlaufend	Klinische Studienberichte (CSRs) erwartet im 4. Quartal 2017
Bis zu 2 Jahre Behandlungsdauer in Phase 3-Studie (CC-10004-PSOR-010) um Langzeit-Daten zu sammeln Kategorie 3	Sammlung von Langzeit-Daten	Maligne Erkrankungen Langzeit-Sicherheit Begrenzte Daten zur Langzeit-Wirksamkeit	fortlaufend	Zwischenbericht (Interim CSR) erwartet im 2. Quartal 2015 Finaler Studienbericht (CSR) erwartet im 3. Quartal 2016
Register für Schwangerschaften unter Apremilast-Exposition OTIS Autoimmun-erkrankungen in der Schwangerschaft Kategorie 3	Überwachung geplanter oder ungeplanter Schwangerschaften unter Apremilast-Exposition	Evaluierung, ob Schwangerschaften unter Apremilast-Exposition mit einem erhöhten Risiko von Geburtsfehlern (insbesondere einem bestimmten Muster von Anomalien) einhergehen	fortlaufend	Finaler Studienbericht erwartet im Juni 2022.
Erkrankungs-Register in der EU für Psoriasis-Arthritis und Psoriasis Kategorie 3	Sammlung von Langzeit-Daten unter realen Bedingungen	Hypersensitivität Depression Vaskulitis Risiko, einen Suizid auszulösen Maligne Erkrankungen Nervöse Unruhe und Angstzustände Schwere Infektionen MACE und Tachyarrhythmie Langzeit-Sicherheit	geplant	Das finale Protokoll für das PsoBest-Register wird bis zum 30. Juni 2015 zur Verfügung gestellt werden und das Register wird am 01. Juli 2015 beginnen. Das finale Protokoll für das BSRBR-Register wird bis zum 31. Dezember 2015 zur Verfügung gestellt werden und das Register wird im Januar 2016 beginnen.

Studie / Aktivität, Titel und Kategorie*	Ziele	adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Zeitpunkt für die Einreichung vorläufiger oder finaler Berichte (geplant oder tatsächlich)
Clinical Practice Research Database (CPRD; UK) Datenauswertung für Psoriasis-Arthritis und Psoriasis Kategorie 3	Sammlung von Langzeit-Daten unter realen Bedingungen	Hypersensitivität Depression Vaskulitis Risiko, einen Suizid auszulösen Maligne Erkrankungen Nervöse Unruhe und Angstzustände Schwere Infektionen MACE und Tachyarrhythmie Langzeit-Sicherheit	geplant	Auswertung der CPRD-Daten nach 1, 3 und 5 Jahren, beginnend mit dem Zeitpunkt der ersten kommerziellen Verfügbarkeit in Großbritannien (UK). Ein Protokoll wird bis zum 30 Juni 2015 zur Begutachtung vorgelegt werden. Eine erste Auswertung wird ein Jahr nach der ersten kommerziellen Verfügbarkeit in Großbritannien durchgeführt werden.
In vitro-Studien (CC-10004-DMPK-1965 und CC-10004-DMPK-1966) Kategorie 3	Evaluierung der potenziellen pharmakokinetischen Wechselwirkungen des Apremilast-Metaboliten M12	Potenzielle pharmakokinetische Wechselwirkungen des Apremilast-Metaboliten M12	fortlaufend	Finale Studienberichte werde im 1. Quartal 2015 eingereicht werden.
CC-10004-PSOR-010 Phase 3b, multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie Kategorie 3	Evaluierung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Apremilast 30 mg BID oral verglichen mit Placebo in Patienten mit mäßiger bis schwerer Plaque-Psoriasis	Begrenzte Daten zur Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit	begonnen	Zwischenbericht (Interim CSR) erwartet im 2. Quartal 2015 Finaler Studienbericht (CSR) erwartet im 3. Quartal 2016
<p>* Kategorie 1: Auferlegte Pharmakovigilanz-Aktivitäten (von zentraler Bedeutung für die Nutzen-Risiko-Abwägung des Produkts), Kategorie 2: Verpflichtende Pharmakovigilanz-Aktivitäten (spezifische Auflagen) Kategorie 3: Zusätzlich erforderliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>BSRBR: British Society for Rheumatology Biologics Registers; CPRD: Clinical Practice Research Datalink; CSR: Clinical Study Report (Studienbericht); EU: Europäische Union; MACE: Major Adverse Cardiac Events (schwere kardiale Ereignisse); UK: United Kingdom; USA: United States of America</p>				

Tabelle 3-28: Übersicht über abgeschlossene Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung

Studie / Aktivität, Titel und Kategorie*	Ziele	adressierte Sicherheitsbedenken	Status	Zeitpunkt für die Einreichung des finalen Berichts
Renale Pharmakokinetikstudie (CC-10004-CP-029) Kategorie 3	Untersuchung der Pharmakokinetik in Patienten mit milder bis moderater Einschränkung der Nierenfunktion	Sicherheit in Patienten mit milder und moderater Einschränkung der Nierenfunktion	abgeschlossen	Finaler klinischer Studienbericht (CSR) Juli 2014
<p>* Kategorie 1: Auferlegte Pharmakovigilanz-Aktivitäten (von zentraler Bedeutung für die Nutzen-Risiko-Abwägung des Produkts), Kategorie 2: Verpflichtende Pharmakovigilanz-Aktivitäten (spezifische Auflagen) Kategorie 3: Zusätzlich erforderliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten CSR: Clinical Study Report</p>				

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 für Patientengruppen 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.

Es liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen 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.

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation, dem EPAR und dem RMP zu Apremilast (Otezla[®]) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

- [1] Celgene Europe Limited. 2014. Risk Management Plan for Apremilast. Version 6.0W updated 26. Nov. 2014.
- [2] Celgene Europe Limited. 2015. Produktinformation Otezla[®]. Stand: Januar 2015.
- [3] European Medicines Agency. 2014. EPAR - CHMP Assessment Report 20 November 2014 (Otezla[®]), mit Stand 09.02.2015 noch nicht auf der EMA-Homepage veröffentlicht.