

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

*Apremilast (Otezla®)*

Celgene GmbH

**Modul 3B**

*Psoriasis-Arthritis*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	59
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	60
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	62
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.....	89
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	95
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	100
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	128
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	134
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	137
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	138
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	142
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	142
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	145
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	145
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	146
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	152
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	153
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	153

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Unterscheidungsmerkmale von Psoriasis-Arthritis und rheumatoider Arthritis (nach (Gottlieb et al., 2008)) .....	18
Tabelle 3-2: Kriterien für die Diagnose einer Psoriasis-Arthritis (bei $\geq 3$ erreichten Punkten) gemäß CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) (Taylor et al., 2006).....	19
Tabelle 3-3: ICD-10-Codes der Psoriasis (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, 2014).....	40
Tabelle 3-4: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in 2012 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (unterer und oberer Wert) - Schritt 1 .....	44
Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in 2012 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (unterer und oberer Wert) - Schritt 1-2....	46
Tabelle 3-6: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in 2012 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (unterer und oberer Wert) - Schritt 1-3....	50
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in 2012 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (unterer und oberer Wert) - Schritt 1-4....	52
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 2012 und 2015 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (untere und obere Grenze) - Schritte 1-5 .....	54
Tabelle 3-9: Periodenprävalenzraten für die Psoriasis-Arthritis $\geq 18$ Jahre aus Schritt 3 (zugrundeliegender ICD-10-Code: L40.5).....	57
Tabelle 3-10: Darstellung der Prävalenzentwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2012 bis 2015 .....	58
Tabelle 3-11: Voraussage der Prävalenzentwicklung in der Zielpopulation in den Jahren 2015 bis 2020 .....	58
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in 2015 .....	59
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	60
Tabelle 3-14: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Literaturrecherche.....	65
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	76
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	85
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	89
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	96

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	101
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	114
Tabelle 3-21: 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) .....	116
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) .....	129
Tabelle 3-23: Darstellung der Jahrestherapiekosten im Vergleich .....	134
Tabelle 3-24: Dosistitrationsschema .....	142
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche Aktivitäten) (Celgene Europe Limited, 2014) .....	146
Tabelle 3-26: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Studien / Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung .....	150
Tabelle 3-27: Übersicht über abgeschlossene Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung .....	152

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: GRAPPA-Empfehlungen für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis.....	23
Abbildung 3-2: Grafische Illustration der fünf Schritte zur Herleitung der Zielpopulation ....	36
Abbildung 3-3: Alters- und Geschlechtsverteilung in der Forschungsdatenbank der Gesundheitsforen Leipzig im Vergleich zu den BVA-Daten über alle GKV-Versicherten in 2011 .....	38
Abbildung 3-4: 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 .....	39
Abbildung 3-5: Alters- und Geschlechtsverteilung Psoriasis-Arthritis in 2012 .....	55
Abbildung 3-6: Alters- und Geschlechtsverteilung in der Zielpopulation.....	56

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM	vormittags ( <i>lat. ante meridiem</i> )
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens
AS	Ankylosierende Spondylitis
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
CASPAR	Classification criteria for Psoriatic Arthritis
CD	Cluster of Differentiation
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
DIP	distales Interphaleangalgelenk
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	disease-modifying anti-rheumatic drugs (krankheitsmodifizierende Antirheumatika)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEK	Gmünder Ersatzkasse

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen (Haupthistokompatibilitätskomplex)
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Revision
ICD-10-GM	ICD-10 German Modification
IFA	Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten
IL	Interleukin
IU	International Unit
IVDP	Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
KW	Kalenderwoche
MAPP	Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
MTX	Methotrexat
NHWS	National Health and Wellness Survey
NSAID	non-steroidal antiinflammatory drugs (nicht-steroidale Antirheumatika)
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PM	nachmittags ( <i>lat.</i> post meridiem)
PsAQoL	Psoriatic Arthritis Quality of Life
PsARC	Psoriasis Arthritis Response Criteria
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SJC	swollen joint count (Anzahl geschwollener Gelenke)
Th-Zelle	T-Helfer-Zelle
TJC	tender joint count (Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke)
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
VAS	Visual Analog Scale

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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<sup>®</sup>) allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARD) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Celgene Europe Limited, 2015).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für dieses Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab (gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat) 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-005 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Festlegung der zVT statt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a). Im Rahmen dieser Beratungsanforderung 2014-B-005 hat der G-BA die zVT für die „Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, die unzureichend auf vorherige Basistherapie angesprochen haben“ oder die gegenüber dieser Unverträglichkeiten aufweisen, wie folgt bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b):

- ein TNF-alpha Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.

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-005 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a) und der schriftlichen Bestätigung der zVT durch den G-BA im Rahmen der gleichen Beratungsanforderung (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b) sowie den im ersten 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<sup>®</sup> 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-005 Psoriasis Arthritis. 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, deren Prävalenz in Deutschland bei 2-3% liegt (Robert-Koch-Institut, 2002; Nast et al., 2011). Die genaue Prävalenz der Psoriasis-Arthritis unter Patienten mit einer Psoriasis ist noch nicht exakt bekannt (Henes et al., 2014). In der Literatur variieren die Werte für Deutschland zwischen 12% und 34%, vermutlich mit steigenden Prävalenzen je spezialisierter die dermatologischen Fachzentren und Klinikambulanzen sind, in denen die Erhebung durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 3.2.3). Zur Erkrankung der Psoriasis-Arthritis gehören die klinischen Subtypen distale interphalangeale Arthritis psoriatica (Beteiligung der Finger- und / oder Zehenendgelenke), Arthritis mutilans (rasch voranschreitende und schwere Form der destruktiven Gelenksveränderungen, bevorzugt der kleinen Gelenke von Fingern und Zehen) und Spondylitis psoriatica (axiale Form der Psoriasis-Arthritis mit Manifestation an der Wirbelsäule) (siehe auch Abschnitt „Klinisches Erscheinungsbild der Psoriasis-Arthritis“).

Die geschätzte Prävalenz der Psoriasis-Arthritis in der deutschen Allgemeinbevölkerung liegt bei ungefähr 0,2% ((Augustin et al., 2011a; Schäfer et al., 2011; Gesundheitsforen Leipzig, 2014); siehe auch Abschnitt 3.2.3). Beim Auftreten einer Psoriasis-Arthritis sind im Durchschnitt zehn Jahre seit der Erstmanifestation psoriatischer Hautsymptome vergangen; die Arthritis kann sich aber auch (bei etwa 10% der Patienten) vor einer Hautbeteiligung entwickeln (Gladman et al., 2005; Griffiths und Barker, 2007). Ein großes Problem für die adäquate Versorgung von Psoriasis-Arthritis-Patienten besteht darin, dass sich viele Patienten bei Dermatologen in Behandlung befinden, die nicht ausreichend für die Diagnose einer Gelenkbeteiligung sensibilisiert sind. Im Rahmen von Studien mit Psoriasis-Patienten zeigt sich, dass eine bestehende Psoriasis-Arthritis häufig erstmals durch die Studie erkannt wird. So wurden 85% der Psoriasis-Arthritis-Fälle in einer Kohorte von 1511 Patienten deutscher Hautarzt-Praxen bzw. -Kliniken erst im Rahmen dieser Studie neu diagnostiziert (Reich et al., 2009). Von einer Psoriasis-Arthritis Erkrankung sind Männer und Frauen gleichermaßen betroffen; die Erstmanifestation liegt überwiegend zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, ist aber prinzipiell in jedem Lebensalter möglich (Lloyd et al., 2012).

Für die Betroffenen geht die Erkrankung durch Schmerzen und funktionelle Einschränkungen mit einer gravierenden Einbuße an Lebensqualität einher. Gleichzeitig bestehende Psoriasis-

Symptome (wie Hautläsionen und Juckreiz) können die physische und vor allem psychische Belastung noch weiter verschlimmern (Boehncke und Menter, 2013).

## **Klinisches Erscheinungsbild der Psoriasis-Arthritis**

### ***Symptomatik***

Die Psoriasis-Arthritis ist charakterisiert durch eine periphere und / oder axiale Arthritis, Enthesitis und Daktylitis sowie eine psoriatische Haut- und Nagelbeteiligung (Huynh und Kavanaugh, 2013).

### *Periphere und axiale Arthritis*

Die Psoriasis-Arthritis äußert sich durch Steifigkeit, Schmerzen, Schwellung und / oder Druckschmerzempfindlichkeit der geschädigten Gelenke (Gottlieb et al., 2008). Dabei werden zwei Erscheinungsformen der Psoriasis-Arthritis unterschieden. Die periphere Arthritis ist mit Abstand die häufigste und liegt bei ca. 95% der Patienten vor. Hier sind die peripheren Gelenke betroffen, meist in polyartikulärer Form ( $\geq 5$  Gelenke), bei einer Minderheit nur oligoartikulär ( $< 5$  Gelenke) (Gottlieb et al., 2008). Charakteristisch für die Psoriasis-Arthritis ist eine Beteiligung der Finger- und Zehen-Endgelenke (distale Interphalangealgelenke, DIP; distale interphalangeale Arthritis psoriatica), alle anderen Gelenke, wie beispielsweise Knöchel, Kniegelenke, Hüften und Schultern können aber ebenso betroffen sein (European Medicines Agency, 2006). Typischerweise treten die Symptome eher asymmetrisch als symmetrisch (auf beiden Körperseiten identisch) auf (Gottlieb et al., 2008; Gladman, 2009). Bei 20-50% der Patienten kommt zur Erkrankung peripherer Gelenke auch eine Wirbelsäulenbeteiligung hinzu, wobei die periphere Symptomatik meist überwiegt (Gottlieb et al., 2008). Ist die Wirbelsäule mit Wirbelgelenk(en) und / oder Iliosakralgelenk(en) betroffen, spricht man von einer axialen Manifestationsform (sog. Spondylitis psoriatica). Ca. 5% der Patienten haben eine rein axiale Arthritis, bei der ausschließlich die Wirbelsäule betroffen ist (Gottlieb et al., 2008). Ebenso für die Psoriasis-Arthritis charakteristisch ist eine Entzündung der Enthesen, der Ansatzstellen von Sehnen, Bändern, Gelenkkapsel Fasern oder Faszien am Knochen, und die Daktylitis, eine entzündliche Schwellung der Sehnen und aller Gelenke eines Fingers oder eines Zehs („Wurstfinger“-Erscheinung) (Gladman, 2009; McGonagle et al., 2012; Boehncke und Menter, 2013). Eine seltene und sehr schwere Manifestationsform der Psoriasis-Arthritis ist die Arthritis mutilans, eine rasch voranschreitende Gelenksveränderung. Sie ist charakterisiert durch deformierende Verkürzungen der Finger und / oder Zehen (sog. Opernglashand) (Haddad und Chandran, 2013).

### *Haut- und Nagelbeteiligung*

Da die Psoriasis-Arthritis eine mit der Psoriasis assoziierte Gelenkerkrankung ist und in der Mehrzahl der Fälle die Gelenksymptome nach den Hautsymptomen auftreten, werden Psoriasis-Arthritis-Patienten zusätzlich durch das Vorhandensein von Hautläsionen und / oder Nagelbeteiligung belastet (Gladman et al., 2005; Griffiths und Barker, 2007). Dabei hängt das Ausmaß und die Schwere der psoriatischen Hautmanifestationen nicht mit dem Ausmaß und der Schwere der Gelenksymptomatik zusammen (Wittkowski et al., 2011). Eine

Nagelbeteiligung ist bei Psoriasis-Arthritis-Patienten mit 87% deutlich häufiger als bei Psoriasis-Patienten ohne Gelenkbeteiligung (40-45%), was durch die enge anatomische Verbindung zwischen Nagelwurzel, Strecksehne über dem DIP und dem Periosteum erklärt werden kann (Gladman et al., 2005; McGonagle, 2009). Die Ausprägungsformen der Nagelläsionen sind vielfältig, mit den sog. Tüpfelnägeln als häufigster Veränderung, Nagelverfärbungen („oil drop“), Onycholyse (Abhebung der Nagelplatte vom Nagelbett) und subungualen Hyperkeratosen (Verdickung des Nagels durch Hyperproliferation des Nagelbetts). Außerdem kommt als schwere Form die Nageldystrophie vor, bei der Nagelbett und Nagelmatrix gleichzeitig betroffen sind, und der Nagel zerstört abbröckelt (sog. Krümelnagel). Diese oft schmerzhaften Veränderungen können die normale Nagelfunktion stark beeinträchtigen, wodurch Tätigkeiten im Alltag, z. B. das Händeschütteln oder das Aufheben von Gegenständen, stark belastend oder nicht mehr ausführbar sind. Darüber hinaus können die Veränderungen die Barrierefunktion der Nägel beeinträchtigen und so Nagelinfektionen begünstigen. Das an den Händen offen sichtbare Krankheitsbild der Psoriasis-Arthritis kann zu Stigmatisierung und damit weiterer psychischer Belastung der Patienten führen (Jiaravuthisan et al., 2007; Radtke et al., 2013).

### *Fatigue*

Müdigkeit (Fatigue) ist ein weiteres belastendes Symptom, das bei Psoriasis-Arthritis häufig auftritt. Laut einer kanadischen Studie mit 499 Psoriasis-Arthritis-Patienten litt die Hälfte der Teilnehmer (49,5%) an mindestens moderater Müdigkeit, 28,7% der Patienten sogar an schwerer Müdigkeit (Husted et al., 2009). In einer weiteren Studie berichteten 19% der Patienten von „überwältigender Müdigkeit“ (Chandran et al., 2007). Dies hat offensichtlich negative Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Betroffenen und ist mit verringerter Produktivität am Arbeitsplatz assoziiert (Walsh et al., 2014). Entsprechend wurde in einer Studie auch nur die Hälfte der mit der Psoriasis-Arthritis assoziierten Gesamtbelastung den Gelenksymptomen der Erkrankung zugeschrieben; die andere Hälfte wurde in der Patienteneinschätzung zu gleichen Teilen auf psoriatische Symptome und auf Müdigkeit / Schlafstörungen (27% der Krankheitslast) zurückgeführt (Dandorfer et al., 2012).

### *Verlauf und Prognose*

Das klinische Erscheinungsbild der Psoriasis Arthritis kann sehr heterogen und variabel sein, sowohl von Patient zu Patient als auch im individuellen Verlauf der Erkrankung (European Medicines Agency, 2006; Ritchlin et al., 2009). Auch der Verlauf der Hautbeteiligung lässt sich nicht sicher vorhersagen und ist variabel (Robert-Koch-Institut, 2002; Nestle et al., 2009), wobei Ausmaß und Schwere der Hautmanifestationen und der Gelenksymptomatik nicht miteinander korrelieren (Wittkowski et al., 2011). Einige Patienten erreichen eine - meist jedoch nicht dauerhafte - Remission der Arthritis, die definiert ist als die Abwesenheit entzündeter Gelenke über einen Zeitraum von mehr als 12 Monaten (Gladman, 2009). In der Regel erfordert die Psoriasis-Arthritis aber eine dauerhafte systemische Therapie, da das Absetzen von sowohl konventioneller als auch biologisch-systemischer Therapie meist zu einem erneuten Auftreten der Erkrankung führt (Araujo et al., 2013). Die Erkrankung führt durch chronische Entzündung bei einem großen Teil der Patienten zu einer fortschreitenden, irreversiblen Zerstörung und Deformierung der Gelenke mit zunehmender

funktioneller Beeinträchtigung und Behinderung (Gladman, 2009; Chang et al., 2011). Eine prospektive Studie mit 87 Patienten über fünf Jahre ergab, dass die periphere Arthritis bei der Mehrzahl der Patienten progredient verlief, mit einer mittleren Zunahme betroffener Gelenke von 0,42 peripheren Gelenken pro Jahr (McHugh et al., 2003). Etwa 20% der Patienten haben eine schwere und stark beeinträchtigende Form der Arthritis, mit fünf oder mehr deformierten Gelenken und den damit einhergehenden Beeinträchtigungen im Alltag (Gladman et al., 1987; Gladman, 2009).

Als prognostisch ungünstige Faktoren für die Progression der peripheren Arthritis werden fünf oder mehr aktiv entzündete Gelenke (polyartikulär im Gegensatz zu monoartikulär) sowie der radiografische oder klinische Nachweis von Gelenkschädigungen angesehen, außerdem klinisch auffällige Entzündungsparameter (wie eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit), ein Funktionsverlust laut HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index)-Score oder verringerte Lebensqualität laut DLQI (Dermatology Life Quality Index) oder PsAQoL (Psoriatic Arthritis Quality of Life) (Gladman et al., 1995; Ritchlin et al., 2009).

### ***Komorbiditäten***

Mit chronisch-entzündlichen Autoimmunerkrankungen wie z. B. der Psoriasis sind auch okuläre Manifestationen (z. B. Konjunktivitis, Uveitis) assoziiert (Rehal et al., 2011). Die Uveitis, eine Entzündung der Uvea und der umgebenden Strukturen, stellt eine besonders schwerwiegende Komplikation dar, die bis zur Erblindung führen kann und auch mit der Psoriasis-Arthritis assoziiert ist (Barisani-Asenbauer et al., 2012; Fraga et al., 2012). Psoriasis-Arthritis-Patienten weisen eine erhöhte Prävalenz von Bluthochdruck (37,1%), Fettleibigkeit (30%), Hyperlipidämie (20,7%), Diabetes mellitus Typ 2 (12%) und kardiovaskulären Ereignissen (8,2%) auf, deren Prävalenzen sogar noch stärker erhöht sind als bei Psoriasis-Patienten ohne Arthritis (nicht-adjustierte Odds-Ratios (OR) 1,54-2,59) (Husted et al., 2011; Khraishi et al., 2014). Auch Daten von 196 Psoriasis-Arthritis-Patienten eines neufundländischen Patientenregisters weisen auf eine erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie (61,6%), Fettleibigkeit (59,7%) und Bluthochdruck (32,7%) hin, wobei diese Prävalenzen in der Kohorte der „frühen“ Psoriasis-Arthritis-Patienten (Beginn der Symptome innerhalb der letzten zwei Jahre) bereits vergleichbar waren mit denjenigen in der Kohorte der Patienten mit etablierter Psoriasis-Arthritis (Khraishi et al., 2014). Die kardiovaskuläre Mortalität ist unter Psoriasis-Arthritis- wie Psoriasis-Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. Es gibt mehr Todesfälle aufgrund von pulmonalen Erkrankungen unter Psoriasis-Arthritis-Patienten mit einer standardisierten Mortalitätsrate von 5,05 im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Gladman, 2008; Arumugam und McHugh, 2012; Horreau et al., 2013). Eine aktuelle Meta-Analyse von Kohorten- und Querschnitts-Studien fand ein erhöhtes Herzinfarkt-Risiko von 1,57 (OR) bei Psoriasis-Arthritis-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Horreau et al., 2013).

### ***Beeinträchtigung der Lebensqualität***

Patienten mit Psoriasis-Arthritis weisen durch Schmerzen und funktionelle Einschränkungen der Gelenke eine verringerte Lebensqualität gegenüber Psoriasis-Patienten oder gesunden Kontrollpersonen auf. Gleichzeitig bestehende Psoriasis-Symptome (wie Hautläsionen und Juckreiz) können die physische und vor allem psychische Belastung noch weiter verschlimmern (Gladman et al., 2005; Boehncke und Menter, 2013). In ihrem negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten ist die Psoriasis-Arthritis mit der rheumatoiden Arthritis und der ankylosierenden Spondylitis vergleichbar (Gladman et al., 2005; Salaffi et al., 2009).

### **Ätiologie und Pathogenese**

Genetische, immunologische und umweltbedingte Faktoren spielen bei der Entstehung der Psoriasis-Arthritis eine Rolle, die genauen Ursachen sind jedoch ungeklärt. Wie bei der Psoriasis liegt der chronisch ablaufenden Entzündungsreaktion eine Fehlregulation des Immunsystems zugrunde, wobei sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunantwort beteiligt sind (Boehncke et al., 2014).

Genetische Prädisposition spielt bei der Psoriasis-Arthritis eine noch größere Rolle als bei der Plaque-Psoriasis, wie eine Studie mit Verwandten ersten Grades von 100 Patienten einer Psoriasis-Arthritis-Klinik zeigte. Die Verwandten hatten gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein stark erhöhtes Risiko, ebenfalls an Psoriasis-Arthritis zu erkranken („risk recurrence ratio“;  $\lambda=30,4$ ); das Risiko einer Plaque-Psoriasis-Erkrankung war ebenfalls, aber weniger stark erhöht ( $\lambda=7,6$ ) (Chandran et al., 2009). Es sind bereits genetische Suszeptibilitätsloci für bestimmte Phänotypen bekannt, z. B. Humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-B27 für die axiale und HLA-B38 und -B39 für die periphere Form (Boehncke et al., 2014).

Psoriasis-Symptome wie Kopfhautbeteiligung, intergluteale / perianale Hautläsionen und insbesondere Nageldystrophie, bei der sowohl Nagelbett und Nagelmatrix betroffen sind, sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Psoriasis-Arthritis assoziiert (Wilson et al., 2009). Dabei hängen das Ausmaß und die Schwere der psoriatischen Hautmanifestationen nicht mit dem Ausmaß und der Schwere der Gelenkssymptomatik zusammen (Wittkowski et al., 2011). Allerdings zeigte sich in einer Metaanalyse ein Trend für eine Assoziation zwischen hohen PASI (Psoriasis Area and Severity Index)-Werten (Durchschnittswert PASI=14,3) und dem Risiko, an Psoriasis-Arthritis zu erkranken (Rouzaud et al., 2014). Des Weiteren findet sich epidemiologischen Studien zufolge unter Psoriasis-Patienten eine positive Korrelation zwischen Übergewicht und dem Risiko, eine Psoriasis-Arthritis zu entwickeln (Li et al., 2012; Love et al., 2012).

Aus letztlich nicht geklärter Ursache kommt es bei der Psoriasis-Arthritis zu einer abnormalen Aktivierung des angeborenen und adaptiven Immunsystems. Der Einfluss von Mikrotraumata im Gelenk durch biomechanischen Stress wird diesbezüglich als Auslöser diskutiert, ist aber nicht bewiesen (McGonagle et al., 2012; de Vlam et al., 2014). In der Folge dieses Aktivierungsprozesses wandern neutrophile Granulozyten in das synoviale Gewebe ein,

Cluster of Differentiation (CD) 4<sup>+</sup>- bzw. CD8<sup>+</sup>-T-Zellen in das Gelenkstroma bzw. in die Enthesen. Diese Entzündungszellen infiltrieren den Gelenkapparat und produzieren Zytokine, die die Entzündung lokal aufrechterhalten (de Vlam et al., 2014). Eine pathogenetisch besonders wichtige Subgruppe der CD4<sup>+</sup>-T-Zellen stellen hierbei die Interleukin (IL)-17-produzierenden T-Helfer (Th)17-Zellen dar, die sich vermehrt im Blut sowie in der Synovialflüssigkeit und im synovialen Gewebe von Patienten nachweisen lassen. Die Synovialflüssigkeit der Patienten weist außerdem erhöhte Konzentrationen an TNF- $\alpha$  und anderen entzündungsfördernden Zytokinen auf (Boehncke et al., 2014). Die Überproduktion von TNF- $\alpha$ , IL-17 und anderen pro-inflammatorischen Zytokinen führt einerseits zu lokalen Entzündungsreaktionen, die Schwellungen und Schmerzen der Gelenke verursachen, und andererseits auch zu einer veränderten Knochenhomöostase. Zytokine wie TNF- $\alpha$  bewirken eine Hochregulierung von Matrixmetalloproteinasen. Diese finden sich bei Psoriasis-Arthritis vermehrt in betroffenen Gelenken und verursachen dort einen verstärkten Knorpelabbau. Des Weiteren stimuliert TNF- $\alpha$  die Differenzierung von Vorläuferzellen zu Osteoklasten, einem Zelltyp, der Knochen abbaut (de Vlam et al., 2014). Ein diagnostischer Marker und typisches, radiografisch nachweisbares Zeichen der Gelenksveränderung durch die Psoriasis-Arthritis ist die daraus resultierende Knochenresorption, die mit einer gleichzeitigen juxtaartikulären Knochenneubildung einhergeht (Boehncke et al., 2014; de Vlam et al., 2014).

## **Diagnose, Beurteilung der Symptomatik und Klassifikation nach Schweregrad**

### ***Diagnose***

Die Diagnose der Psoriasis-Arthritis stützt sich auf die klinische Untersuchung. Die Anwesenheit von psoriatischen Hautsymptomen (eventuell auch nur an versteckten Stellen wie submammär oder intergluteal / perianal) oder Nageldystrophie, ein charakteristisches Muster der Gelenkbeteiligung und kein oder nur geringer Rheumafaktortiter im Serum deuten auf eine Psoriasis-Arthritis hin (siehe Tabelle 3-1 für eine Übersicht von Symptomen der Psoriasis-Arthritis im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis; RA) (Gottlieb et al., 2008).

Tabelle 3-1: Unterscheidungsmerkmale von Psoriasis-Arthritis und rheumatoider Arthritis (nach (Gottlieb et al., 2008))

	<b>Psoriasis-Arthritis</b>	<b>Rheumatoide Arthritis</b>
periphere Gelenkbeteiligung	oft asymmetrisch	symmetrisch
Sakroiliitis	oft asymmetrisch	keine
Verhältnis weibliche zu männlichen Patienten	1:1	3:1
Enthesitis	ja	nein
Hoher Rheumafaktortiter	nein	ja
HLA-Assoziation	CW6, B27	DR4
Nagel-Psoriasis	sehr häufig	nein
Psoriasis	ja	unüblich

HLA: „Human Leukocyte Antigen“ (Haupthistokompatibilitätskomplex)

Es gibt keine serologischen Tests, mit denen sich die Psoriasis-Arthritis positiv nachweisen lässt, jedoch können radiografische Untersuchungen die Diagnose stützen, da sie typische Veränderungen wie Knochenerosion und gleichzeitige Knochenneubildung schon relativ früh im Verlauf sichtbar machen können (Gottlieb et al., 2008). Bei der Diagnose müssen mögliche Differentialdiagnosen wie rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis (AS, Morbus Bechterew) oder entzündliche Osteoarthritis ausgeschlossen werden (Gottlieb et al., 2008).

Die Diagnosekriterien einer Psoriasis-Arthritis wurden in internationalen Fachkreisen lange diskutiert. 2006 wurden von der „Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis“ (GRAPPA) validierte Kriterien veröffentlicht. Diese gingen aus einer prospektiven Studie hervor, in der Psoriasis-Arthritis-Fälle mit Fällen anderer entzündlicher Arthropathien verglichen wurden. Die abgeleiteten CASPAR-Kriterien („Classification criteria for Psoriatic Arthritis“) erlauben eine Diagnose der Psoriasis-Arthritis mit einer Sensitivität von 91,4% und einer Spezifität von 98,7% (siehe Tabelle 3-2) (Taylor et al., 2006).

Tabelle 3-2: Kriterien für die Diagnose einer Psoriasis-Arthritis (bei  $\geq 3$  erreichten Punkten) gemäß CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) (Taylor et al., 2006)

<b>Diagnostizierte inflammatorische Arthropathie (peripher, axial und / oder Enthesitis) gekennzeichnet durch Schmerz, Schwellung und / oder Steifigkeit UND einen Score von mindestens 3 Punkten aus den folgenden 5 Kriterien:</b>		<b>Punkt- wert</b>
1	Nachweis einer Psoriasis	
	a Aktuelles Vorliegen einer Psoriasis der Haut oder Kopfhaut (von einem Rheumatologen oder Dermatologen diagnostiziert)	2
	b frühere Psoriasis, wenn keine aktuelle Psoriasis vorliegt	1
	c positive Familienanamnese (Verwandter 1. oder 2. Grades) für Psoriasis , wenn keine aktuelle oder frühere Psoriasis vorliegt	1
2	Aktuelle oder frühere von einem Rheumatologen festgestellte Daktylitis	1
3	Radiologischer Nachweis von juxtaartikulärer Knochenneubildung	1
4	Rheumafaktor-negativ	1
5	Psoriatische Nageldystrophie (incl. Oncholyse, Tüpfelung und Hyperkeratose)	1

### ***Instrumente zur Beurteilung der Symptomatik***

#### *Psoriasis Arthritis Response Criteria (PsARC)*

Speziell für die Psoriasis-Arthritis wurden die „Psoriasis Arthritis Response Criteria“ (PsARC) etabliert (Clegg et al., 1999). Die Kriterien erfassen das Ausmaß von Schmerz bzw. Druckschmerzempfindlichkeit an 68 sowie das Ausmaß der Schwellung an 66 Gelenken mit einem Punktwert („Tender Joint Score“ und „Swollen Joint Score“). Zusätzlich wird eine globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und den Arzt erhoben (European Medicines Agency, 2006; Gottlieb et al., 2008). Als Therapieansprechen ist definiert, wenn mindestens zwei der folgenden vier Parameter zutreffen:

- $\geq 20\%$  Verbesserung in der globalen Einschätzung des Arztes
- $\geq 20\%$  Verbesserung in der globalen Einschätzung des Patienten
- $\geq 30\%$  Reduktion des „Tender Joint Score“ und
- $\geq 30\%$  Reduktion des „Swollen Joint Score“.

Dabei muss eine Verbesserung bei mindestens einem der beiden Gelenkparameter vorliegen, und keiner der Parameter soll sich verschlechtert haben (Gottlieb et al., 2008).

#### *Anzahl geschwollener und druckschmerzempfindlicher Gelenke*

Die Anzahl der geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenke („swollen joint count“, SJC bzw. „tender joint count“, TJC), die in einer klinischen Prüfung durch visuelle Inspektion und Abtasten identifiziert werden, gibt Aufschluss über das Ausmaß der Gelenkbeteiligung und zeigt eine Entzündung des jeweiligen Gelenks an (Mease, 2011).

### *Schmerz – visuelle Analogskala (Pain-VAS)*

Die mit der Erkrankung einhergehenden Schmerzen können mittels Bewertung durch den Patienten auf einer visuellen Analogskala (Visual Analog Scale (VAS)) erfasst werden. Dabei wird der Patient gebeten, den von ihm empfundenen Schmerz durch Platzierung einer Markierung auf einer 100 mm langen, horizontalen VAS darzustellen, wobei die linke äußere Grenze der VAS für „kein Schmerz“ und die rechte äußere Grenze für „Schmerz so stark wie vorstellbar“ steht (Mease, 2011). Durch Erfassung des Abstands der Markierung von der linken Begrenzung kann der vom Patienten empfundene Schmerz erfasst und beurteilt werden.

### *Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)*

Der HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) erfasst die körperliche Funktionsfähigkeit bezogen auf relevante Lebensbereiche wie z. B. Anziehen, Aufstehen, Essen, Körperpflege, Greifen oder Fortbewegung und fragt ab, wie gut und selbständig der Patient diese bewältigen kann (von „ohne Schwierigkeit“ bis zu „nur mit fremder Hilfe“). Der Maximalwert für die stärkste Einschränkung beträgt 3. Alle Werte über 1 gelten bereits als für den Patienten stark einschränkend (Bruce und Fries, 2003). Dadurch kann der Einfluss der Erkrankung auf die Bewältigung alltäglicher Aktivitäten und das Ausmaß der Behinderung durch die Erkrankung abgeschätzt werden.

### *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F)*

Beim FACIT-F handelt es sich um einen Patientenfragebogen, der die physischen und funktionellen Folgen der Fatigue (chronischer Müdigkeit) misst. Der FACIT-F umfasst 13 Fatigue-relevante Fragen, die jeweils auf einer Skala von 0 („gar nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet werden. Der Gesamtscore kann Werte von 0 bis 52 erreichen, wobei höhere Werte ein geringeres Ausmaß der Fatigue bedeuten. Das Ausmaß der Fatigue korreliert dabei mit der empfundenen Gesamtbelastung der Psoriasis-Arthritis (Yellen et al., 1997; Chandran et al., 2007).

### ***Klassifikation nach Schweregrad***

In den GRAPPA-Behandlungsempfehlungen wird als grober Anhaltspunkt eine Klassifikation der Erkrankung in mild, mittelschwer und schwer vorgeschlagen, die allerdings nur als nichtverbindlicher Vorschlag zu verstehen ist (Ritchlin et al., 2009). Eine milde Erkrankung beeinträchtigt demnach den Patienten in der Regel nicht oder kaum, es sind weniger als fünf Gelenke betroffen und es liegt noch keine nachweisbare Gelenkerosion vor. Ab fünf druckschmerzempfindlichen oder geschwollenen Gelenken, beginnender Gelenkerosion und funktioneller Beeinträchtigung spricht man von einem mittelschweren Verlauf. Hat der Patient, zusätzlich zu fünf oder mehr druckschmerzempfindlichen oder geschwollenen Gelenken, u. a. schwere Gelenkerosionen und deutliche funktionelle Beeinträchtigungen, wird der Erkrankungsgrad als schwer eingestuft. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen, wie z. B. der Plaque-Psoriasis, hat die vorgeschlagene Schweregradeinteilung in der Psoriasis-Arthritis aber keinen Einfluss auf die Behandlung der Patienten. Diese richtet sich unabhängig vom Schweregrad alleine nach den Krankheitscharakteristika (axiale oder periphere Arthritis) und

der Organbeteiligung (Haut- und Nagelbeteiligung, Daktylitis, Enthesitis) (Abbildung 3-1) (Ritchlin et al., 2009).

Der multidimensionale Charakter der Psoriasis-Arthritis mit verschiedenen, auch unterschiedlich stark ausgeprägten Symptomen (periphere oligo- und polyartikuläre Arthritis, axiale Arthritis, Daktylitis, Enthesitis, Haut- und Nagelpsoriasis) macht eine eindeutige Klassifikation nach Schweregraden schwierig. Im Einzelfall muss der Arzt individuell über die Einstufung eines Patienten und die geeigneten Behandlungsmaßnahmen entscheiden (Ritchlin et al., 2009).

### **Therapieziele und Beurteilung des Behandlungserfolgs**

Anders als für die Behandlung der Plaque-Psoriasis existiert für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis keine deutsche Leitlinie. Da es sich bei der Psoriasis-Arthritis um eine chronische Autoimmunerkrankung handelt, ist eine ursächliche Heilung nicht möglich. Therapieziel ist das Erreichen von Schmerzfreiheit und eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität sowie das Verhindern von Gelenkschäden (Olivieri et al., 2014). Die European League Against Rheumatism (EULAR) gibt in ihren Therapieempfehlungen fünf wichtigen, übergeordneten Behandlungsprinzipien Ausdruck (Gossec et al., 2012):

- Die Psoriasis-Arthritis ist eine heterogene und potenziell schwere Erkrankung, die eine multidisziplinäre Behandlung erfordern kann.
- Die Behandlung soll eine bestmögliche Versorgung zum Ziel haben und auf einer gemeinsamen Entscheidung von Patient und Rheumatologe beruhen.
- Rheumatologen sollten hauptsächlich die muskuloskelettalen Manifestationen des Patienten behandeln; bei klinisch bedeutsamer Beteiligung der Haut sollten Dermatologe und Rheumatologe bei Diagnose und Behandlung kollaborieren.
- Das primäre Ziel der Behandlung ist die Maximierung langfristiger gesundheitsbezogener Lebensqualität für den Patienten durch Symptomkontrolle, Verhindern struktureller Schäden sowie Normalisierung der Funktion und sozialen Teilhabe. Eine wichtige Komponente hierbei ist das Stoppen der Entzündung mit dem Ziel einer Remission.
- Patienten sollen regelmäßig überwacht und die Behandlung nötigenfalls angepasst werden.

Ziel der Therapie einer Psoriasis-Arthritis ist die Remission, also die Abwesenheit von Symptomen entzündlicher Krankheitsaktivität (Smolen et al., 2014). Da dies nicht bei allen Patienten erreicht werden kann (besonders nicht bei jenen mit bereits lange bestehender Erkrankung) ist eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität („minimal disease activity“, MDA) als akzeptables alternatives Behandlungsziel anzusehen (Smolen et al., 2014). Für die Feststellung einer minimalen Krankheitsaktivität wurden die folgenden Parameter vorgeschlagen, wobei mindestens fünf der sieben Kriterien zutreffen müssen (Coates und Helliwell, 2010; Olivieri et al., 2014):

- Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke (TJC)  $\leq 1$
- Anzahl geschwollener Gelenke (SJC)  $\leq 1$
- PASI  $\leq 1$  oder betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA)  $\leq 3$
- Schmerzeinschätzung: VAS  $\leq 15$
- globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten: VAS  $\leq 20$
- HAQ-DI  $\leq 0,5$
- Anzahl druckschmerzempfindlicher Entesen  $\leq 1$

### **Verfügbare Therapien und Behandlungsalgorithmen**

Auf internationaler Ebene gibt es zwei Therapiealgorithmen für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis: Empfehlungen der EULAR (Gossec et al., 2012) und Empfehlungen der GRAPPA (Ritchlin et al., 2009). Außerdem existieren einige nationale Leitlinien aus Frankreich, Italien, Spanien, Portugal oder England für den Einsatz von Biologika bei Psoriasis-Arthritis-Patienten (Olivieri et al., 2014).

#### ***GRAPPA-Empfehlungen für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis***

Die GRAPPA-Empfehlungen wurden mit Dermatologen entwickelt und adressieren die Behandlung der verschiedenen Manifestationsformen periphere Arthritis, axiale Arthritis, Haut- und Nagelpsoriasis, Daktylitis und Entesitis (siehe Abbildung 3-1) (Ritchlin et al., 2009; Olivieri et al., 2014).

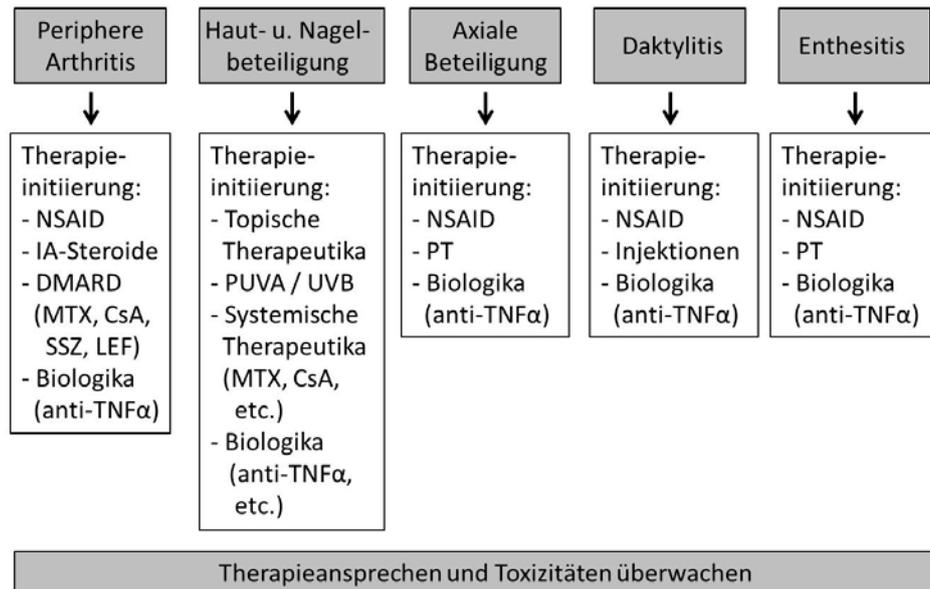


Abbildung 3-1: GRAPPA-Empfehlungen für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis kategorisiert nach Krankheitscharakteristika und Organbeteiligung (nach (Ritchlin et al., 2009))

IA-Steroide: Steroide der Klasse IA, anti-TNF- $\alpha$ : Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Inhibitoren, CsA: Ciclosporin A, DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drugs (krankheitsmodifizierende Antirheumatika), GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, LEF: Leflunomid, MTX: Methotrexat, NSAID: non-steroidal antiinflammatory drugs (nicht-steroidale Antirheumatika), PT: Physiotherapie, PUVA: Therapie aus Psoralen plus UVA-Licht, SSZ: Sulfasalazin, UVA/-B: ultraviolettes Licht A / B

### ***EULAR-Behandlungsalgorithmus der Psoriasis-Arthritis***

Die EULAR-Empfehlungen basieren auf einer systematischen Literaturrecherche und Expertenmeinungen und sind als schrittweise Anleitung für Rheumatologen gedacht, die besten Therapieoptionen zur Behandlung von peripherer und axialer Arthritis zu finden (Gossec et al., 2012; Olivieri et al., 2014).

Beim Vorliegen bestimmter Voraussetzungen, wie z. B. ungünstige Prognose, vorwiegend axiale Arthritis, schwere Enthesitis oder Kontraindikationen gegen eine Behandlung, kann patientenindividuell eine Anpassung des Behandlungsschemas nötig sein. In diesem Fall wird ein Abweichen vom stufenweisen Vorgehen und das Überspringen einzelner Schritte empfohlen (Gossec et al., 2012; de Vlam et al., 2014).

#### ***NSAID-Therapie und intraartikuläre bzw. systemische Steroidgabe***

Bei milder Erkrankungsform sind nicht-steroidale Antirheumatika („non-steroidal anti-inflammatory drugs“, NSAID), z. B. Indometacin, zur Erstlinienbehandlung das Mittel der Wahl, wobei Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten (z. B. kardiovaskuläre und gastrointestinale Risiken) in Betracht gezogen werden müssen. Aufgrund der potenziellen Toxizität der NSAID werden in den EULAR-Empfehlungen die niedrigstmögliche Dosis und

eine kürzestmögliche Behandlungsdauer angeraten (Gossec et al., 2012). Intraartikuläre Steroidinjektionen können als begleitende Maßnahme Linderung verschaffen und sind bei mono- bzw. oligoartikulärer Verlaufsform sinnvoll (Gossec et al., 2012; Olivieri et al., 2014). Obwohl keine Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien für eine Wirksamkeit bei Psoriasis-Arthritis vorhanden ist, werden systemisch verabreichte Glukokortikoide wie z. B. Prednisolon bei ca. einem Drittel der Patienten angewendet (Zink et al., 2006; Gossec et al., 2012). Die Experten der EULAR erwähnen systemische Glukokortikoide als Behandlungsoption, raten aber zu einer sorgfältigen Abwägung des Nutzens gegenüber den möglichen Nebenwirkungen wie Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes, Osteoporose, Magengeschwüre oder Infektionen (Hoes et al., 2007; Gossec et al., 2012) (siehe auch Abschnitt 3.2.2).

#### *Therapie mit klassischen synthetischen DMARD*

Wenn eine NSAID-Therapie nicht ausreichend ist, um die Krankheitsaktivität zu unterdrücken, ist der frühe Einsatz von krankheitsmodifizierenden Antirheumatika („disease-modifying anti-rheumatic drugs“, DMARD) angezeigt. Ein verzögerter Beginn einer notwendigen DMARD-Therapie wirkt sich vermutlich (wie bei der rheumatoiden Arthritis) auch bei Psoriasis-Arthritis ungünstig auf die Prognose aus (Gossec et al., 2012). Die EULAR-Expertengruppe empfiehlt deshalb für alle Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und potenziell ungünstiger Prognose eine frühzeitige Behandlung mit DMARD (Gossec et al., 2012).

Dabei gilt die Psoriasis-Arthritis den EULAR-Empfehlungen zufolge als aktiv bei Vorliegen von  $\geq 1$  druckschmerzempfindlichem oder entzündetem Gelenk und / oder druckschmerzempfindlicher Entthese und / oder bei Vorliegen von Daktylitis und / oder bei Vorliegen entzündlicher Rückenschmerzen. Eine ungünstige Prognose besteht bei  $\geq 5$  aktiv entzündeten Gelenken, Nachweis erhöhter Entzündungsparameter im Blut, radiografisch nachgewiesener voranschreitender Gelenkschädigung, vorangegangener Therapie mit Glukokortikoiden, Funktionsverlust oder verminderter Lebensqualität (Gossec et al., 2012).

Für die konventionelle systemische DMARD-Behandlung stehen Methotrexat (MTX), Leflunomid und Natriumaurothiomalat zur Verfügung; die in den EULAR-Empfehlungen genannten Arzneimittel Sulfasalazin und Ciclosporin sind in Deutschland nicht für das Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis zugelassen (Gossec et al., 2012; medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2014a; TEVA GmbH, 2014). Konventionelle DMARD werden allgemein eingesetzt, wenn auch die wissenschaftliche Evidenz für eine Wirksamkeit bei Psoriasis-Arthritis nur gering ist und die durch Studien belegten Effekte eher klein sind (Soriano, 2012). Kontraindikationen, Nebenwirkungen und Toxizitäten bei langfristiger Anwendung können den Einsatz limitieren (Takeda GmbH, 2012; medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2014b; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2014) (siehe auch Abschnitt 3.2.2).

### *Biologika-Therapie*

Bei Nichtansprechen oder Kontraindikation / Intoleranz auf klassische DMARD stehen biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe (sog. „Biologika“) zur Verfügung, die entweder intravenös oder subkutan appliziert werden. Wenn das Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit konventionellen, nicht-biologischen DMARD unzureichend war, ist die Behandlung mit den TNF- $\alpha$ -Inhibitoren Adalimumab (Humira<sup>®</sup>), Certolizumab pegol (Cimzia<sup>®</sup>), Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>), Infliximab (Remicade<sup>®</sup>) und Golimumab (Simponi<sup>®</sup>) oder dem Interleukin 12/23-Antagonisten Ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>) indiziert (Gossec et al., 2012). Allerdings kann der Einsatz dieser Therapeutika auch durch das Auftreten von Wirkungsverlust, Kontraindikationen und Nebenwirkungen limitiert sein (Saad et al., 2008; Abbvie GmbH & Co KG, 2014; Janssen-Cilag GmbH, 2014; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b; Pfizer Pharma GmbH, 2014; UCB Pharma GmbH, 2014) (siehe auch Abschnitt 3.2.2).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Apremilast (Otezla<sup>®</sup>) ist eine neue, orale Behandlungsalternative mit selektiv immunmodulierendem Wirkmechanismus für die Therapie der aktiven Psoriasis-Arthritis und zeichnete sich in den klinischen Studien zusätzlich zur guten, schnell einsetzenden und nachhaltigen Wirksamkeit durch eine gute Verträglichkeit und ein gutes Sicherheitsprofil aus.

Apremilast (Otezla<sup>®</sup>) allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARD) ist indiziert für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Celgene Europe Limited, 2015).

Die genaue Größe der Zielpopulation wird in Abschnitt 3.2.4 abgeleitet.

Im Anwendungsgebiet von Apremilast (Otezla<sup>®</sup>) sind die oben genannten Biologika Adalimumab (Humira<sup>®</sup>), Certolizumab pegol (Cimzia<sup>®</sup>), Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>), Infliximab (Remicade<sup>®</sup>), Golimumab (Simponi<sup>®</sup>) und Ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>) 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 Psoriasis-Arthritis**

Die Psoriasis-Arthritis ist eine den Patienten stark belastende chronische Erkrankung, die mit entzündlichen Schmerzen und Schwellungen der Gelenke (Arthritis) einhergeht. Meist liegen außerdem psoriatische Hautläsionen und Nagelpsoriasis vor. Die erkrankungsbedingten Komorbiditäten und Symptome bringen funktionelle Einschränkungen, eine hohe Einbuße an Lebensqualität sowie psychische Belastung und erhöhte Mortalität mit sich (Olivieri et al., 2014). Im Folgenden wird dies bezogen auf die Kategorien Mortalität und Morbidität sowie Lebensqualität näher ausgeführt, welche u. a. auch die Grundlage der Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Apremilast (Otezla<sup>®</sup>) bilden.

### ***Mortalität***

Zwar handelt es sich bei der Psoriasis-Arthritis nicht um eine akut tödlich verlaufende Erkrankung, dennoch bringt sie eine erhöhte Sterblichkeit, insbesondere aufgrund von kardiovaskulären und pulmonalen Begleiterkrankungen, mit sich. In einer Kohortenstudie mit 428 Patienten war das Mortalitätsrisiko im Beobachtungszeitraum von 1978-1993 auf das 1,62-fache gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht (Wong et al., 1997).

### ***Morbidität***

#### *Funktionelle Einschränkungen und sozioökonomische Belastung durch Krankheitssymptome*

Die durch Entzündungsprozesse geschwollenen und schmerzenden Gelenke bringen für die Patienten oft erhebliche Funktionseinschränkungen mit sich. 89% der über 700 diagnostizierten Psoriasis-Arthritis-Patienten, die im Jahr 2012 an einer multinationalen Umfrage teilnahmen, berichteten von Gelenkschmerzen und 53% schätzten ihre Erkrankung auf einer Skala von 1-10 selbst als schwer (8-10) ein (Lebwohl et al., 2014). In derselben Umfrage gaben etliche Psoriasis-Arthritis-Patienten mit mehr als vier betroffenen Gelenken an, Aktivitäten des täglichen Lebens nur mit großen Schwierigkeiten oder gar nicht bewältigen zu können (z. B. sich selbst ankleiden - 15%, vom Bett oder aus dem Auto aussteigen - 15%, Kleidung vom Boden aufheben - 26%) (Lebwohl et al., 2014). Auch in einer schwedischen Registerstudie hatten Psoriasis-Arthritis-Patienten und Patienten mit rheumatoider Arthritis bei einer vergleichbaren Anzahl an druckschmerzempfindlichen Gelenken eine ähnliche Selbsteinschätzung von Schmerz und Krankheitsaktivität (Lindqvist et al., 2008). Die Psoriasis-Arthritis geht mit einem gravierenden Verlust an Leistungsfähigkeit einher, und arbeitsbezogene Einschränkungen sind häufig. Etwa die Hälfte der Patienten berichtet von moderater Müdigkeit (Fatigue) (Husted et al., 2009; Walsh et al., 2014), und die arbeitsplatzbezogene Produktivität von Psoriasis-Arthritis-Patienten ist gegenüber Referenzbeschäftigten ohne Einschränkung um  $6,7\% \pm 5,3\%$  verringert (Walsh et al., 2014). In einer Studie von Osterhaus et al. hatten Psoriasis-Arthritis-Patienten im Vormonat im Durchschnitt zwei krankheitsbedingte Fehltag, während die Produktivität der Patienten an durchschnittlich 4,7 Tagen des Vormonats um mehr als die Hälfte eingeschränkt war (Osterhaus und Purcaru, 2014). Zusätzlich zu den Gelenksymptomen leiden die meisten Patienten außerdem an den typischen Symptomen einer Psoriasis wie juckenden, schuppigen Hautstellen und Nagelveränderungen. Entsprechend wurde in einer Umfrage unter Psoriasis-Arthritis-Patienten auch nur die Hälfte der mit der Psoriasis-Arthritis

assoziierten Gesamtbelastung den Gelenksymptomen der Erkrankung zugeschrieben; die andere Hälfte wurde in der Patienteneinschätzung zu gleichen Teilen auf psoriatische Symptome sowie allgemeine Symptome wie Müdigkeit und Schlafstörungen zurückgeführt (Dandorfer et al., 2012).

#### *Belastung durch Komorbiditäten*

Die chronisch bestehende, systemische Entzündung bei Psoriasis-Arthritis scheint eine endotheliale Dysfunktion zu begünstigen, was dazu führt, dass die Patienten vermehrt Arteriosklerose und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen (Ludwig et al., 2007; Zhu et al., 2012). Psoriasis-Arthritis-Patienten haben eine erhöhte Prävalenz von Bluthochdruck, Übergewicht, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Ereignissen. Die Prävalenz ist sogar noch stärker erhöht als bei Psoriasis-Patienten ohne Arthritis, was die körperlichen und psychischen Belastungen der Patienten zusätzlich erhöht (Husted et al., 2011; Khraishi et al., 2014). Die kardiovaskuläre Mortalität ist unter Psoriasis-Arthritis-Patienten erhöht; es gibt mehr Todesfälle aufgrund von pulmonalen oder kardiovaskulären Erkrankungen unter Psoriasis-Arthritis-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Gladman, 2008; Arumugam und McHugh, 2012; Horreau et al., 2013). Ein frühzeitiges therapeutisches Eingreifen zur Kontrolle der Entzündungsreaktion ist deshalb unbedingt angezeigt, um ein Fortschreiten der Psoriasis-Arthritis zu verhindern und die krankheitsbedingte Morbidität und Mortalität günstig zu beeinflussen (Arumugam und McHugh, 2012).

#### *Lebensqualität und psychische Belastung*

Patienten mit Psoriasis-Arthritis weisen eine verringerte physische Funktionsfähigkeit und eine verringerte Lebensqualität gegenüber Psoriasis-Patienten oder gesunden Kontrollpersonen auf. Die Gelenksymptome stellen eine weitere Bürde zusätzlich zu den mit der Psoriasis-Erkrankung verbundenen Belastungen und Einschränkungen dar (Gladman et al., 2005; Boehncke und Menter, 2013). In ihrem negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten ist die Psoriasis-Arthritis mit der rheumatoiden Arthritis und der ankylosierenden Spondylitis vergleichbar (Gladman et al., 2005; Salaffi et al., 2009). Alle drei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen äußern sich in signifikant beeinträchtigten Werten für alle acht der im generischen Gesundheitsfragebogen Short Form-36 Health Survey (SF-36) abgefragten Bereiche, wobei Patienten hauptsächlich von Beeinträchtigungen aufgrund verminderter körperlicher Funktionsfähigkeit und körperlichen Schmerzen berichten. Bei Psoriasis-Arthritis-Patienten ist die Beeinträchtigung der psychischen Funktionstüchtigkeit direkt mit der Schwere psoriatischer Hautsymptome assoziiert (Salaffi et al., 2009). Eine Umfrage unter 183 ungarischen Psoriasis-Arthritis-Patienten ergab im Vergleich mit ähnlichen Umfragen unter Patienten mit rheumatoiden Arthritis eine ähnlich hohe Einschränkung der Lebensqualität gemessen an erreichten Werten im Euro-QoL-5 Dimensions-Fragebogen sowie hohe, mit der Krankheit assoziierte direkte und indirekte Kosten (Brodszky et al., 2009).

### **Behandlungsmöglichkeiten**

Die EULAR-Empfehlungen sehen eine initiale Behandlung mit NSAID bei milder Psoriasis-Arthritis vor. Einzelne Gelenke können durch lokale Steroidinjektionen behandelt werden. Bei nicht durch NSAID zu kontrollierender Erkrankung ist eine Behandlung mit DMARD angezeigt sowie - bei ungenügendem Ansprechen auf ein oder mehrere klassische DMARD - der Einsatz von Biologika (siehe auch Abschnitt 3.2.1) (Gossec et al., 2012).

Patientenindividuell kann bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen (wie z. B. ungünstige Prognose, vorwiegend axiale Arthritis, schwere Enthesitis oder Kontraindikationen gegen eine Behandlung) eine Anpassung des Behandlungsschemas und das Überspringen einzelner Stufen des Algorithmus nötig sein (Gossec et al., 2012; de Vlam et al., 2014).

### **Limitationen bisheriger Behandlungsmöglichkeiten**

Der chronische Charakter der Psoriasis-Arthritis bedingt eine langfristige Behandlung der Patienten. Allerdings wird der Einsatz der verfügbaren Therapeutika für die Langzeittherapie häufig durch Kontraindikationen, Wechselwirkungen, Wirksamkeitsverlust und Nebenwirkungen limitiert, wie im Folgenden näher ausgeführt wird.

### ***NSAID und lokal injizierte / systemisch verabreichte Glukokortikoide***

NSAID sollten den EULAR-Empfehlungen zufolge bei geringer Krankheitsaktivität die Erstlinienbehandlung darstellen und können Gelenksymptome lindern, allerdings zeigen sie keine bewiesene Wirksamkeit bei psoriatischen Hautläsionen. Zudem werden häufig gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet (Gossec et al., 2012; Olivieri et al., 2014). Die gleichzeitige Gabe von NSAID (innerhalb von 24h vorher oder nachher) mit MTX kann dessen Toxizität erhöhen, und die gleichzeitige Gabe mit Ciclosporin erhöht dessen Nephrotoxizität (ratiopharm GmbH, 2013). Da die Langzeiteinnahme von NSAID mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist, sollte ihr Einsatz insbesondere bei Psoriasis-Arthritis-Patienten, die erkrankungsbedingt bereits ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besitzen, sorgfältig abgewogen werden (de Vlam et al., 2014). Aufgrund der potenziellen Toxizität der NSAID werden in den EULAR-Empfehlungen die niedrigste Dosis und eine kürzest mögliche Behandlungsdauer angeraten (Gossec et al., 2012).

Intraartikuläre Steroidinjektionen sind wirksam bei Daktylitis und Enthesitis und wenn nur einige wenige Gelenke betroffen sind (Gossec et al., 2012), jedoch können weder NSAID noch Steroidinjektionen das Fortschreiten der Gelenkschädigung verhindern (Boehncke und Menter, 2013).

Für die Wirksamkeit von systemisch verabreichten Glukokortikoiden bei der Psoriasis-Arthritis gibt es keine wissenschaftliche Evidenz, dennoch werden sie häufig eingesetzt (einem deutschen Patientenregister zufolge bei 30% der Patienten) (Zink et al., 2006; Gossec et al., 2012). Die Experten der EULAR raten zu einer umsichtigen Anwendung (Gossec et al., 2012; Olivieri et al., 2014). Generell sollte der Einsatz wegen Toxizitäten bei Langzeitanwendung begrenzt werden und das Auftreten möglicher Nebenwirkungen wie

Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes, Osteoporose, Magengeschwüre oder Infektionen überwacht werden (Hoes et al., 2007; Gossec et al., 2012).

### ***Klassische synthetische DMARD***

Klassische DMARD werden laut EULAR für die Behandlung der peripheren Gelenksymptomatik empfohlen, allerdings scheinen sie nicht wirksam bei Enthesitis und axialer Arthritis zu sein (Gossec et al., 2012). In Deutschland sind Natriumauriothiomalat und Leflunomid zugelassen zur Behandlung der (aktiven) Psoriasis-Arthritis (Takeda GmbH, 2012; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2014) und MTX zur Behandlung schwerster Formen derselben (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2014b). Insgesamt ist die wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit von DMARD bei Psoriasis-Arthritis begrenzt, wie eine systematische Literaturrecherche der Publikationen aus den Jahren 1980-2010 ergab (Pereda et al., 2012). Auch der G-BA sieht in seiner Therapieempfehlung zum antirheumatischen Basistherapeutikum Leflunomid die DMARD-Wirkung als nicht bewiesen an: *„Die Wirkung aller bisher untersuchten DMARD bei der Psoriasis-Arthritis wird generell als gering bis mittelmäßig eingeschätzt. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis konnte für kein DMARD in dieser Indikation eine Verzögerung der Progression von Gelenkdestruktionen belegt werden.“* (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2007).

### ***Methotrexat (MTX)***

Der Folsäureantagonist MTX ist indiziert zur Behandlung schwerster Formen der Psoriasis-Arthritis und wirkt immunsuppressiv (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2014b). MTX wird einmal wöchentlich oral oder parenteral verabreicht und überwiegend renal eliminiert; die Dosis muss bei Nierenfunktionsstörungen angepasst werden (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2014b). Absolute Gegenanzeigen für MTX-Gabe sind Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit, Leber- oder Niereninsuffizienz, aktive gastrointestinale Geschwüre, Alkoholmissbrauch, vorbestehende Tuberkulose oder andere schwere Infektionen. Außerdem zeigt MTX Wechselwirkungen mit einer Reihe anderer Arzneimittel (z. B. Sulfonamide, Cyclooxygenase-Hemmer, Tetrazykline, Barbiturate), was bei der Verordnung berücksichtigt werden muss. Während der Behandlung sind sichere Kontrazeption und regelmäßige Laborkontrollen notwendig (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2014b). Die Langzeitanwendung von MTX wird durch seine Hepatotoxizität eingeschränkt. Da Psoriasis-Arthritis-Patienten oft durch ihre Erkrankung samt Komorbiditäten bereits ein erhöhtes Risiko für eine leberschädigende Wirkung durch MTX mitbringen (z. B. Fettleibigkeit, nicht-alkoholische Steatohepatitis, Diabetes mellitus), müssen die Gründe für einen Einsatz von MTX sorgfältig gegenüber den Risiken abgewogen werden (Gossec et al., 2012; Mease, 2013). Die Wirksamkeit von MTX bei Psoriasis-Arthritis wird in der Literatur kontrovers diskutiert und zunehmend in Frage gestellt (Kingsley et al., 2012; Mease, 2013). Auf der einen Seite gibt es Daten, die eine gewisse Wirksamkeit von MTX zeigen (Baranauskaitė et al., 2012), auf der anderen Seite konnte eine Studie mit 221 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis keine Wirksamkeit von MTX gegenüber Placebo in der Verbesserung der Synovitis und rheumatologischer Parameter belegen. Weder zeigte sich eine signifikante Wirksamkeit beim primären Endpunkt PsARC

noch bei der Reduktion der Anzahl geschwollener oder druckschmerzempfindlicher Gelenke, des HAQ oder der Schmerzempfindung. (Kingsley et al., 2012).

### *Leflunomid*

Leflunomid ist indiziert zur Behandlung der aktiven Arthritis psoriatica (Psoriasis-Arthritis) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2014). In einer placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie mit 188 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis erreichten 59% der Patienten den primären Endpunkt (PsARC) gegenüber 30% aus der Placebogruppe, allerdings wurde die Wirksamkeit erst nach einer relativ langen Behandlungszeit von 24 Wochen beurteilt (Kaltwasser et al., 2004; Nash und Clegg, 2005). Die Wirkung auf Hautläsionen wurde von der europäischen Arzneimittelzulassungs-Behörde EMA klinisch nur als mäßig bedeutsam gewertet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2007). Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Leflunomid sind u. a. Schwangerschaft und Stillzeit oder Kinderwunsch (wegen der langen Halbwertszeit von Leflunomid muss noch mindestens zwei Jahre nach Absetzen des Medikaments eine wirksame Empfängnisverhütung sichergestellt werden), mittlere bis schwere Niereninsuffizienz und schwere Infektionen. Zu den häufig unter Leflunomidgabe auftretenden Nebenwirkungen gehören leichte Blutdruckerhöhung, Leukopenie, Parästhesie, Kopfschmerzen, Schwindel, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Ekzem, Hautausschlag, Juckreiz, Sehnenscheidenentzündungen und Erhöhung der Leberwerte (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2014).

### *Natriumaurothiomalat*

Natriumaurothiomalat (Taredon<sup>®</sup>) ist indiziert zur Behandlung der Arthritis psoriatica (Takeda GmbH, 2012). In der Aufsättigungsphase werden bis zum Wirkungseintritt (bzw. einer spezifizierten kumulativen Maximaldosis) zweimal wöchentlich ansteigende Dosen tief intramuskulär injiziert, als Erhaltungsdosis erfolgt einmal monatlich eine Injektion (Takeda GmbH, 2012). Der Evidenzgrad für eine Wirksamkeit von Natriumaurothiomalat bei Gelenksymptomen wird als eher schwach angesehen (Gossec et al., 2012). Gegenanzeigen für die Anwendung sind u. a. Überempfindlichkeit, Blutbildungsstörungen, Erkrankungen der Nieren und schwere Erkrankungen der Leber, aktive Lungentuberkulose, Kollagenosen, Polyallergie, Schwermetallallergie, Allergie gegen Goldsalze oder Kontaktallergie gegen Gold, Colitis ulcerosa, mit Komplikationen einhergehende Diabetes mellitus, Schwangerschaft und Stillzeit (Takeda GmbH, 2012). Natriumaurothiomalat darf nur unter ärztlicher Aufsicht und in Notfallbereitschaft injiziert werden. Wegen des Auftretens bedrohlicher Nebenwirkungen sind umfangreiche Laborkontrollen sowohl vor Behandlungsbeginn als auch engmaschig (wöchentlich innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate, danach weiterhin jeden Monat) während der Behandlung nötig (Takeda GmbH, 2012). Zu den häufig unter Behandlung mit Natriumaurothiomalat auftretenden Nebenwirkungen gehören unterschiedliche Schädigungen des hämatopoetischen Systems, Stomatitis, Proteinurie, Cholestase, das Auftreten pathologischer Leberwerte und verschiedene Formen von Dermatitis sowie Pruritus. Gelegentlich kann es u. a. zu lebensbedrohlichen Schädigungen des hämatopoetischen Systems (wie Panzytopenie und aplastische Anämie) kommen, sehr selten auch zu Zeichen einer Immunsuppression und

Abfall der Immunglobuline (Takeda GmbH, 2012). Der Einsatz von Natriumaurothiomalat bei Psoriasis-Arthritis wird von der GRAPPA nicht empfohlen (Ritchlin et al., 2009).

### **Biologika**

Im Anwendungsgebiet von Apremilast (Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) sind die Biologika Adalimumab (Humira<sup>®</sup>), Certolizumab pegol (Cimzia<sup>®</sup>), Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>), Golimumab (Simponi<sup>®</sup>), Infliximab (Remicade<sup>®</sup>) und Ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>) zugelassen.

Sie werden invasiv über subkutane Injektion oder intravenöse Infusion appliziert. Unter der Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten ist das Risiko für maligne Erkrankungen, insbesondere Nicht-Melanom-Hautkrebs, leicht erhöht (Dommasch et al., 2011). Darüber hinaus kann es zum Nichtansprechen bzw. zum Wirksamkeitsverlust z. B. durch die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen das Medikament („anti-drug-antibodies“) kommen. In einer Studie mit Infliximab wurden solche Antikörper gegen das Arzneimittel bei allen Patienten, die nicht angesprochen hatten, gefunden (Pascual-Salcedo et al., 2011). Eine Gegenanzeige für die Anwendung von Biologika ist das Vorliegen aktiver Infektionen (wie z. B. Tuberkulose); Adalimumab, Certolizumab, Golimumab und Infliximab sind zudem bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz kontraindiziert. Eine Anwendung der Biologika in Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen. Aufgrund der stark immunsuppressiven Eigenschaften enthalten die Fachinformationen der TNF- $\alpha$ -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 sowie malignen und lymphoproliferativen Erkrankungen während der Behandlung (Abbvie GmbH & Co KG, 2014) (Pfizer Pharma GmbH, 2014) (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a). Die Fachinformation von Ustekinumab enthält besondere Warnhinweise bezüglich der gleichzeitigen Verabreichung von Lebendimpfstoffen sowie des Auftretens von Infektionen, malignen Tumoren und schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen (Janssen-Cilag GmbH, 2014).

### **Unterdiagnose und Unterversorgung der Psoriasis-Arthritis**

Ein großes Problem für die adäquate Versorgung von Psoriasis-Arthritis-Patienten besteht darin, dass sich viele Patienten bei Dermatologen in Behandlung befinden, die nicht ausreichend für die Diagnose einer Gelenkbeteiligung sensibilisiert sind. Im Rahmen von Studien mit Psoriasis-Patienten zeigte sich, dass eine bestehende Psoriasis-Arthritis häufig erstmals durch die Studie erkannt wird. So wurden 85% der Psoriasis-Arthritis-Fälle in einer Kohorte von 1511 Patienten deutscher Hautarzt-Praxen bzw. -Kliniken erst im Rahmen dieser Studie neu diagnostiziert (Reich et al., 2009). Auch in einer internationalen Studie mit 949 Psoriasis-Patienten von Mease et al. wurden in deren Verlauf 41% der Psoriasis-Arthritis-Fälle neu diagnostiziert (Mease et al., 2013). Dieses Problem ist den Fachärzten in den letzten Jahren zunehmend bewusst geworden, und der Punkt „*Psoriasis-Arthritis wird frühzeitig erkannt und behandelt*“ wurde in die Nationalen Versorgungsziele 2010-2015 der Deutschen

Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes der deutschen Dermatologen (BVDD) aufgenommen (DDG und BVDD, 2010).

Die Versorgung mit effektiven Therapeutika ist auch bei gestellter Diagnose häufig unzureichend: 59% der mehr als 700 Psoriasis-Arthritis-Patienten, die im Jahr 2012 an einer großen multinationalen Umfrage („Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis“ / MAPP-Umfrage) teilnahmen, erhielten zu diesem Zeitpunkt nach eigener Aussage keine oder nur eine topische Behandlung. Für die deutschen Psoriasis-Arthritis-Patienten ergab die Umfrage einen Anteil von 63%. (Celgene GmbH, 2014b; Lebwohl et al., 2014). In einer weiteren Studie mit etwa 575 Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die im Jahr 2006 in dermatologischen Praxen in Berlin und Brandenburg registriert wurden, erhielten nur etwas mehr als 58% systemische Therapeutika, ~5% wurden mit einer Kombination aus topischer Therapie und Phototherapie behandelt und bei 35,4% wurde sogar nur eine topische Behandlung verschrieben (Nast et al., 2008). Die Tatsache, dass nur knapp über die Hälfte eine systemische Behandlung bekam, deutet auf ein suboptimales Krankheitsmanagement in der Gruppe der Psoriasis-Arthritis-Patienten hin (Nast et al., 2008).

### **Patientenunzufriedenheit mit zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten**

Patientenumfragen geben Auskunft zu Behandlungsstatus, subjektiv wahrgenommener Schwere der Erkrankung und Zufriedenheit der Betroffenen mit der Behandlungssituation. Im Jahr 2012 wurde die MAPP-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 in Deutschland) erhoben, von denen 21% (in Deutschland: 23%) unter Psoriasis-Arthritis litten (Celgene GmbH, 2014b; Lebwohl et al., 2014). Etwa die Hälfte aller Psoriasis-Patienten äußerte sich besorgt über die langfristige Sicherheit wenn es um den Einsatz von konventionellen systemischen Medikamenten oder Biologika geht. Unter den Psoriasis-Arthritis Patienten in Deutschland waren die Bedenken deutlicher ausgeprägter, mit einem Anteil von 66% bezogen auf konventionelle systemische Medikamente bzw. 62% bezogen auf Biologika. Ein nicht unerheblicher Anteil der Anwender von klassischen bzw. biologischen systemischen Arzneimitteln hat bereits eine Therapie abgebrochen (57% bzw. 45%; unter deutschen Psoriasis-Arthritis-Patienten 38% bzw. 48%), wobei am häufigsten Sicherheit und Verträglichkeit sowie mangelnde oder keine Wirksamkeit als Gründe angegeben wurden (Celgene GmbH, 2014b; Lebwohl et al., 2014). 85% der internationalen und 86% der deutschen Patienten (darunter 90% der deutschen Psoriasis-Arthritis-Patienten) berichteten außerdem, dass sie sich bessere Therapieoptionen wünschten. Dabei empfanden ein Drittel aller Befragten und 55% der deutschen Psoriasis-Arthritis-Patienten, die jemals Biologika bekommen haben, aus Angst vor Injektionen eine Therapie mit Biologika als belastend (Celgene GmbH, 2014b; Lebwohl et al., 2014). Auch in Umfragen unter 5604 Mitgliedern der amerikanischen National Psoriasis Foundation (Plaques-Psoriasis- und / oder Psoriasis-Arthritis-Patienten) in den Jahren 2003-2011 äußerten sich 45,5% der Psoriasis-Arthritis-Patienten unzufrieden mit ihrer Behandlung (Armstrong et al., 2013).

### **Zusammenfassende Definition des therapeutischen Bedarfs**

Psoriasis-Arthritis ist eine den Patienten stark belastende chronische Erkrankung mit beträchtlichen körperlichen Einschränkungen durch geschwollene und druckschmerzempfindliche Gelenke, oft zusätzlich begleitet durch krankheitsbedingte Müdigkeit. Meist liegen außerdem psoriatische Hautläsionen und Nagelpsoriasis vor (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2014). Alltägliche Tätigkeiten wie Aufstehen, Anziehen, Körperhygiene oder das Greifen von Gegenständen werden für die Patienten sehr beschwerlich oder ohne fremde Hilfe sogar ganz unmöglich, wodurch sich deren Lebensqualität deutlich verschlechtert und eine psychische Belastung mit sich bringt.

Bisherige Behandlungsoptionen mit konventionellen oder biologischen Systemtherapeutika haben diverse Einschränkungen, die eine Langzeitmedikation erschweren. Dazu zählen je nach Medikament z. B. bei MTX bzw. Leflunomid die Gefahr von Organschäden an der Leber oder des hämatopoetischen Systems, weshalb regelmäßige Laborkontrollen nötig sind. Zusätzlich erschweren mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Kontraindikationen die Wahl eines adäquaten Behandlungsregimes. Bei der Therapie mit Biologika besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von opportunistischen Infektionen oder für die Reaktivierung einer latenten Tuberkulose sowie 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 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 Psoriasis-Arthritis mit guter Wirkung, gutem Sicherheitsprofil und guter Verträglichkeit, die zur Verbesserung der Lebensqualität führen. Dabei sollten idealerweise gleichzeitig Arthritis- und Hautsymptome behandelt werden.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Apremilast**

#### ***Wirksamkeit und Lebensqualität***

Apremilast (Otezla®) zeigte in drei großen, multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien eine signifikante Verringerung der Anzahl geschwollener und druckschmerzempfindlicher Gelenke. Apremilast bewirkte eine Verbesserung der Motorik und Mobilität der Patienten, die so ihren Alltag wieder eigenständiger bewältigen und bestimmen können. Dies zeigte sich auch in der signifikanten Verbesserung des Endpunktes PsARC, in dem zusätzlich zu den Gelenkbeschwerden auch die vom Arzt und Patienten ermittelte Krankheitsaktivität erfasst wurde. Eine relevante Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus der Patienten durch Apremilast bestätigte zudem die Auswertung des HAQ-DI. Über diesen Fragebogen wurde die Selbständigkeit der Patienten in Alltagssituationen ermittelt und eine signifikante Verbesserung in wichtigen Tätigkeiten wie, dem Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Gegenstände reichen, der

Körperpflege, Greifen und allgemeinen täglichen Aktivitäten gezeigt. Eine signifikante Verbesserung der Schmerzen konnte auch über eine Verringerung des Schmerz-VAS-Scores bestätigt werden. Zusätzlich zu einer Verringerung der körperlichen Funktionsbeeinträchtigungen und einer Linderung der mit den Gelenks- / Sehnenentzündungen verbundenen Schmerzen erzielte die Behandlung mit Apremilast bei Patienten mit gleichzeitig vorliegenden psoriatischen Hautsymptomen auch eine signifikante Verbesserung des Hautbildes. Die Verbesserung dieser schwerwiegenden Symptome hielt über den Beobachtungszeitraum von 52 Wochen an und führte zu einer signifikanten Erhöhung der Lebensqualität der behandelten Patienten an Woche 16, die auch in Woche 52 nochmals bestätigt wurde. Die Patienten profitierten unter der Einnahme von Apremilast darüber hinaus auch von einer Abnahme der mit der Psoriasis-Arthritis assoziierten Müdigkeit (Celgene Corporation, 2013b).

### **Sicherheit**

Apremilast (Otezla®) zeigte in den klinischen Studien ein gutes Sicherheitsprofil und eine gute Verträglichkeit über 52 Wochen. Lediglich die unerwünschten Ereignisse Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerz traten im Vergleich zu Placebo in den ersten 16 Wochen unter Apremilast signifikant häufiger auf. Diese waren mild oder moderat in der Ausprägung, traten meist innerhalb der ersten zwei Wochen der Behandlung auf und gingen bei den meisten Patienten innerhalb der ersten Behandlungswochen wieder zurück. Die gute Verträglichkeit zeigte sich auch in einer niedrigen Studienabbruchrate von 6,4% (Placebo: 4,0%) aufgrund unerwünschter Ereignisse (siehe Modul 4B Tabelle 4-49 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. 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. Auch regelmäßige Laboruntersuchungen (wie z. B. Blutbild oder Leberenzymwerte) sind - anders als z. B. bei einer Therapie mit MTX oder Leflunomid - während der Einnahme von Apremilast nicht indiziert, was Ärzte und Patienten entlastet (Celgene Corporation, 2013a; Abbvie GmbH & Co KG, 2014; Janssen-Cilag GmbH, 2014; Lewohl et al., 2014; medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2014b; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b; Pfizer Pharma GmbH, 2014; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2014; UCB Pharma GmbH, 2014; Celgene Europe Limited, 2015).

Da es sich bei der Psoriasis-Arthritis 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<sup>®</sup>) dar. Als niedermolekularer Inhibitor ist Apremilast des Weiteren nicht immunogen, so dass kein Wirkungsverlust durch Antikörperbildung gegen das Medikament zu erwarten ist.

Apremilast (Otezla<sup>®</sup>) als oral einzunehmendes Medikament mit neuartigem, immunmodulierendem Wirkmechanismus bietet somit eine bei Arthritis- und Hautsymptomen gleichzeitig effektive, nicht-invasive und gut verträgliche Behandlungsmöglichkeit der aktiven Psoriasis-Arthritis erwachsener Patienten nach unzureichender DMARD-Vortherapie bzw. Unverträglichkeiten gegenüber DMARD.

### 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.*

Apremilast allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARD) ist indiziert für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder 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 3-2). 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  $\geq 18$  Jahre
- Schritt 3: Anzahl der Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis  $\geq 18$  Jahre
- Schritt 4: Anzahl der Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis  $\geq 18$  Jahre, die mit DMARD behandelt werden
- Schritt 5: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

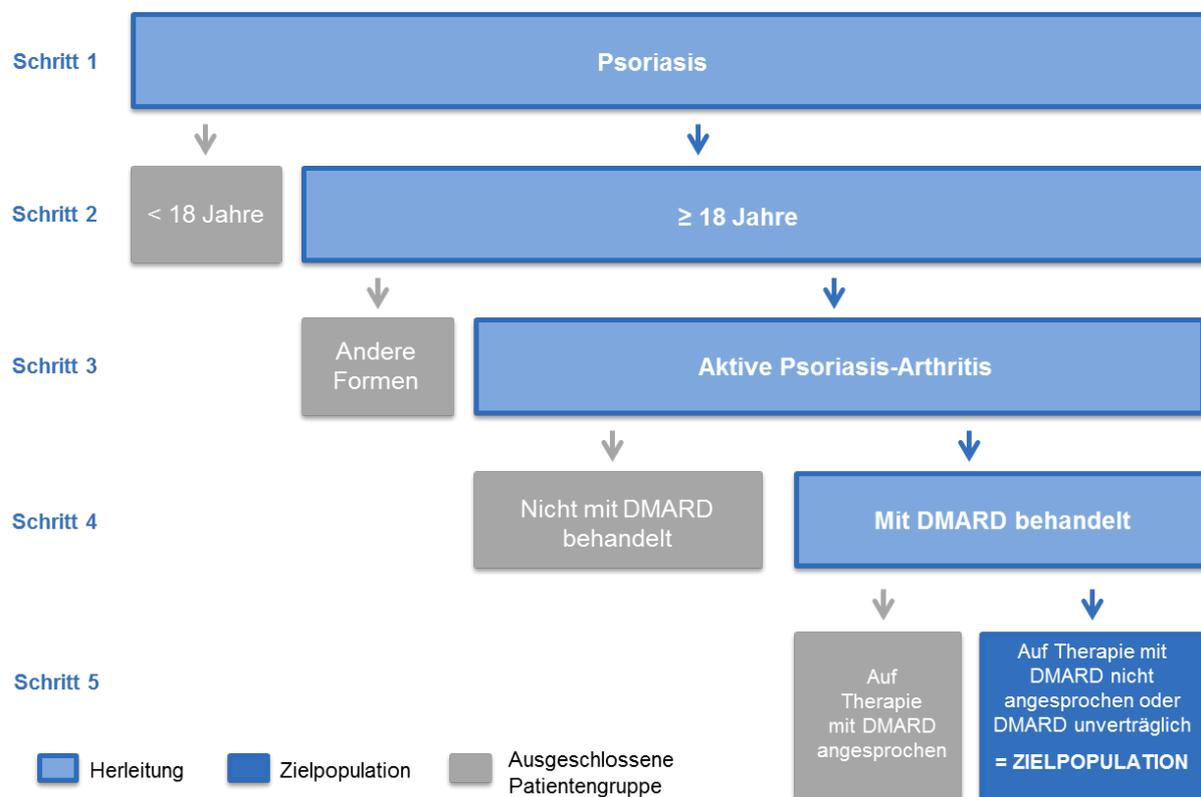


Abbildung 3-2: Grafische Illustration der fünf Schritte zur Herleitung der Zielpopulation

Ausgehend von der Psoriasis als übergeordnetem Krankheitsbild (Schritt 1) wurde die Population auf Patienten  $\geq 18$  Jahre eingeschränkt (Schritt 2). Die Alterseinschränkung erfolgte auf dieser Ebene, da sich die in der Literatur verfügbaren Prävalenzdaten der Patienten  $\geq 18$  Jahre überwiegend auf die Psoriasis als übergeordnetes Krankheitsbild und nicht auf die Psoriasis-Arthritis als Psoriasis-Erkrankung mit Gelenkbeteiligung beziehen. In den folgenden Schritten wurden entsprechend der Zulassung von Apremilast die Prävalenz der Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (Schritt 3), die mit einem DMARD therapiert werden (Schritt 4) und die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, hergeleitet (Schritt 5; Zielpopulation). Die

Alters- und Geschlechtsverteilung wurde für die Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis 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 dieses 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 3-3) 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 3-4 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).

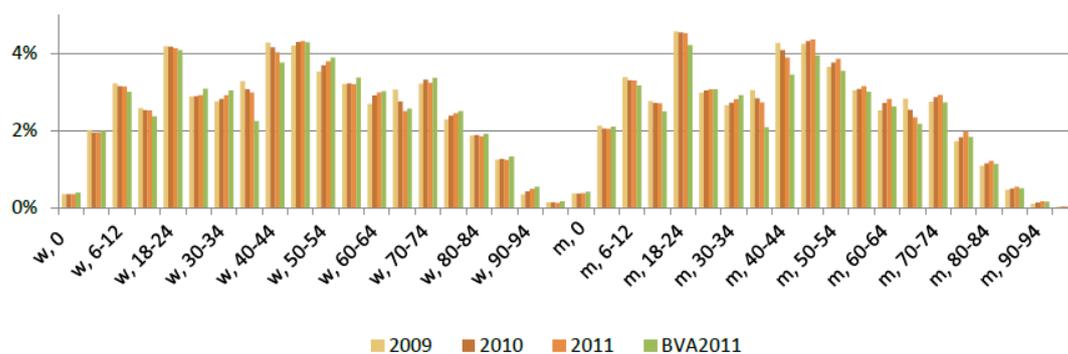


Abbildung 3-3: Alters- und Geschlechtsverteilung in der Forschungsdatenbank der Gesundheitsforen Leipzig im Vergleich zu den BVA-Daten über alle GKV-Versicherten in 2011 (Gesundheitsforen Leipzig, 2014)

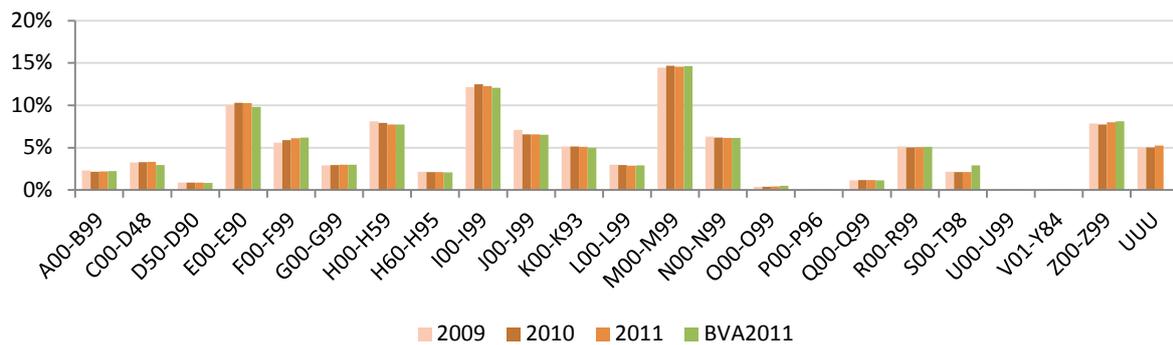


Abbildung 3-4: Verteilung ambulanter Diagnosen gemäß ICD-10-Kodierung in der Forschungsdatenbank der Gesundheitsforen Leipzig im Vergleich zu den BVA-Daten über alle GKV-Versicherten in 2011 (Gesundheitsforen Leipzig, 2014)

Zur Bestimmung der Psoriasis-Arthritis-Patienten in den Abrechnungsdaten der Gesundheitsforen Leipzig wurden die Diagnosecodes auf Basis der ICD-10-Klassifikation (International Classification of Diseases, 10. Revision) 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 3-3).

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

ICD-10 <sup>1</sup>	Bezeichnung
L40.-	Psoriasis
L40.0	Psoriasis vulgaris <sup>2</sup> 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 <sup>3</sup> (M07.0*, M07.1*, M07.2*, M07.3*, M09.0*) <sup>4</sup>
L40.8	Sonstige Psoriasis Inkl.: Psoriasis inversa
L40.9	Psoriasis, nicht näher bezeichnet
<sup>1</sup> ICD-10: International Classification of Diseases, 10. Revision <sup>2</sup> Plaque-Psoriasis <sup>3</sup> Psoriasis-Arthritis <sup>4</sup> 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)	

Als Diagnosecode für die *Psoriasis-Arthritis* ist der ICD-10-Code L40.5 „Psoriasis-Arthropathie“ als sogenannter Kreuz-Code (†) bzw. Primärkode relevant, im Folgenden zur Vereinheitlichung nur noch als „Psoriasis-Arthritis“ bezeichnet. Die Codes M07.0 „Distale interphalangeale Arthritis psoriatica“, M07.1 „Arthritis mutilans“, M07.2 „Spondylitis psoriatica“, M07.3 „Sonstige psoriatische Arthritiden“ sowie M09.0 „Juvenile Arthritis bei Psoriasis“ dürfen als sogenannte Stern-Codes (\*) nur in Kombination mit dem Kreuz-Code (†) bzw. Primärkode L40.5 verwendet werden (Kreuz-Stern-System des DIMDI) (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, 2014). Unter der Annahme, dass gemäß des Kreuz-Stern-Systems alle Psoriasis-Arthritis-Patienten regelkonform mit dem ICD-10-Code L40.5 kodiert werden, wurde für die folgenden Auswertungen nur der ICD-10-Code L40.5 berücksichtigt (siehe hierzu auch ausführlich im Bericht der Gesundheitsforen Leipzig (Gesundheitsforen Leipzig, 2014)).

Neben der Psoriasis-Arthritis (L40.5) umfasst der übergeordnete ICD-10-Code L40.- „Psoriasis“ sowohl die Plaque-Psoriasis (L40.0; auch *Psoriasis vulgaris* genannt) als häufigste klinische Manifestationsform als 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 diesen Formen steht die Hautsymptomatik im Vordergrund, während es sich bei der Psoriasis-Arthritis (L40.5) um ein durch eine zusätzliche Gelenkbeteiligung charakterisiertes Krankheitsbild handelt. Für den ICD-10-Code L40.9 „Psoriasis, nicht näher bezeichnet“ wurde in den Auswertungen der Gesundheitsforen Leipzig festgestellt, dass dieser eher unspezifische Code auch zusammen mit anderen spezifischen Diagnose-Codes verwendet wird, insbesondere der häufigsten Manifestationsform der Plaque-Psoriasis (L40.0). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei der alleinigen Verwendung des ICD-10-Codes L40.5 einige Psoriasis-Arthritis-Patienten nicht erfasst werden, weil sie unspezifisch über den allgemeinen Code L40.9 „Psoriasis, nicht näher bezeichnet“ in den Krankenkassendaten erfasst sind. In diesen vereinzelt Fällen wurden diese Psoriasis-Arthritis-Patienten im Rahmen des Dossiers dann den Plaque-Psoriasis-Patienten zugerechnet, da für die Prävalenzermittlung der Plaque-Psoriasis alle Patienten mit L40.- „Psoriasis“-Kodierung abzüglich der Patienten mit L40.5 „Psoriasis-Arthritis“-Kodierung herangezogen wurden (siehe Modul 3A). Mit der alleinigen Verwendung des ICD-Codes L40.5 für die Ermittlung der Psoriasis-Arthritis Prävalenz wird somit die Annahme getroffen, dass bei derartig kodierten Patienten die Gelenkbeteiligung die Behandlung bestimmt.

Für die 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  $\geq 18$  Jahre (Schritt 2) wurde der übergeordnete Diagnosecode L40.- verwendet (siehe Modul 3A). Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis  $\geq 18$  Jahre (Schritt 3) wurden ausschließlich - wie oben erläutert - die mit einer Psoriasis-Arthritis diagnostizierten Patienten (L40.5) herangezogen. Basierend auf den mit L40.5 diagnostizierten Patienten wurde die Zahl der Patienten mit einer DMARD-Therapie (Schritt 4) sowie die Zahl der Patienten in der Zielpopulation (Schritt 5) ermittelt. 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 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, 2014a).

### ***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  $\geq 18$  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). Die Ergebnisse dieser Studie konnten im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation in der Indikation Psoriasis-Arthritis nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 3.2.6).
- **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 der März-Ausgabe des PsoMagazins verschickt. Im Ergebnis nahmen 2.449 Patienten  $\geq 18$  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).
- **PsoBest:** Das Deutsche Psoriasisregister PsoBest bezeichnet eine nicht-interventionelle Registerstudie in dermatologischen Praxen und Klinikambulanzen (seit 2008). In die Studie sind nur Patienten  $\geq 18$  Jahre eingeschlossen, die eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen und auf ein Biologikum oder ein Systemtherapeutikum erstmals eingestellt werden. Zum 31.12.2012 nahmen 2.556 Patienten an der Studie teil. Neben soziodemographischen Daten werden klinische Parameter wie PASI oder BSA sowie 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 Psoriasis-Arthritis 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 3-2), 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, 2014a; 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. Die Periodenprävalenzrate aus der Auswertung der Gesundheitsforen Leipzig in Höhe von 2,08% für das Jahr 2012 wurde somit als unterer Wert angenommen (Tabelle 3-4).

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 (Celgene GmbH, 2014a; 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 3-4).

Tabelle 3-4: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in 2012 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (unterer und oberer Wert) - Schritt 1

		<b>unterer Wert</b>	<b>oberer Wert</b>
<i>Schritt 1: Psoriasis</i>	Prävalenzrate	2,08% <sup>1</sup>	2,36% <sup>2</sup>
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung) <sup>3</sup>	1.674.894	1.900.360
<sup>1</sup> Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.-) (Celgene GmbH, 2014a; Gesundheitsforen Leipzig, 2014) <sup>2</sup> PsoCare 3 (ICD-Code: L40.-) (Augustin et al., 2013) <sup>3</sup> 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 $\geq 18$ Jahre***

In der Auswertung der bundesweiten Krankenkassendaten der Gesundheitsforen Leipzig wurde für die Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung  $\geq 18$  Jahre unter Verwendung des übergeordneten ICD-10-Codes L40.- eine Periodenprävalenzrate von 2,44% im Jahr 2012 ermittelt (Celgene GmbH, 2014a; 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  $\leq 18$  Jahre geteilt durch 6.699.125 Versicherte abzüglich 1.215.684 Versicherte  $\leq 18$  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, 2014a; 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  $\geq 18$  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  $\geq 18$  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  $\geq 18$  Jahre treffen. Von 38.741 Psoriasis-Patienten waren 1.313  $< 18$  Jahre und damit 37.428 Patienten  $\geq 18$  Jahre. Bezogen auf die aus den Angaben in der Publikation errechnete Gesamtzahl von 1.349.671 Versicherten  $\geq 18$  Jahre (gemäß Publikation 1.642.852 Versicherte abzüglich 293.181 Versicherte  $< 18$  Jahre) ergab sich als Periodenprävalenzrate für die Psoriasis  $\geq 18$  Jahre in dieser Auswertung ein Wert von 2,77% (37.428 Psoriasis-Patienten  $\geq 18$  Jahre geteilt durch 1.349.671 Versicherte  $\geq 18$  Jahre). Die Rate aus der PsoCare 3-Studie wurde wie auch im vorherigen Schritt als oberer Wert herangezogen (Tabelle 3-5). 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  $\geq 18$  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  $\geq 18$  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 3-5). Mit Bezug auf die deutsche Bevölkerung  $\geq 18$  Jahre von 67.468.196 zum 31.12.2012 (Statistisches

Bundesamt, 2014) sind dies entsprechend 1.646.224 bzw. 1.870.974 Psoriasis-Patienten  $\geq 18$  Jahre im Jahr 2012 (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 1-2

		<b>unterer Wert</b>	<b>oberer Wert</b>
<i>Schritt 1: Psoriasis</i>	Prävalenzrate	2,08% <sup>1</sup>	2,36% <sup>2</sup>
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung) <sup>3</sup>	1.674.894	1.900.360
<i>Schritt 2: Psoriasis (<math>\geq 18</math> Jahre)</i>	Prävalenzrate	2,44% <sup>1</sup>	2,77% <sup>2</sup>
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung $\geq 18$ Jahre) <sup>4</sup>	1.646.224	1.870.974

<sup>1</sup> Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.-) (Celgene GmbH, 2014a; Gesundheitsforen Leipzig, 2014)  
<sup>2</sup> PsoCare 3 (ICD-Code: L40.-) (Augustin et al., 2013)  
<sup>3</sup> Deutsche Bevölkerung zum 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 80.523.746  
<sup>4</sup> Deutsche Bevölkerung  $\geq 18$  Jahre 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 67.468.196

Aus Tabelle 3-5 ist ersichtlich, dass die Periodenprävalenzrate der Psoriasis von 2,44% bis 2,77% in der Bevölkerung  $\geq 18$  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 aktiver Psoriasis-Arthritis $\geq 18$ Jahre**

Die genaue Prävalenz der Psoriasis-Arthritis ist nicht bekannt (Henes et al., 2014). In der Literatur variieren die Angaben zum Anteil der Psoriasis-Arthritis an den Psoriasis-Erkrankungen sehr stark. Unter Berücksichtigung von Studienergebnissen aus verschiedenen Ländern wurden Spannen von 5% bis 40% angegeben (Radtke et al., 2009; Reich et al., 2009; Henes et al., 2014). Im Folgenden werden die für Deutschland publizierten Prävalenzdaten den Ergebnissen aus der Analyse der Gesundheitsforen Leipzig gegenübergestellt und ihre Relevanz für die Herleitung der Anzahl der Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis  $\geq 18$  Jahre diskutiert und bewertet.

Die Analyse auf Basis der Krankenkassendaten der Gesundheitsforen Leipzig basierte in den Schritten 1 und 2 zur Herleitung der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung  $\geq 18$  Jahre auf dem übergeordneten ICD-10-Code L40.-. 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 Abschnitts beschrieben, alternativ zu den jeweiligen anderen Codes und somit auch größtenteils für die Plaque-Psoriasis als häufigsten 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. Unter der Annahme, dass die Gelenkbeteiligung vorrangig die Therapiewahl bestimmt, wurden für die Herleitung der erwachsenen Patienten mit Psoriasis-Arthritis in diesem dritten Schritt ausschließlich die Versicherten mit dem entsprechenden Diagnosecode L40.5 zugrunde gelegt. Die übrigen mit den anderen Psoriasis-Codes kodierten Patienten wurden der Plaque-Psoriasis zugerechnet und im separaten Modul 3A dargestellt. Mit diesem Vorgehen wurde auch versucht, die zahlenmäßige Überschneidung der beiden Zielpopulationen für die separate Darstellung in diesem Dossier zu minimieren. Nach Auswertung der Krankenkassendaten der Gesundheitsforen Leipzig ergab sich für das Jahr 2012 ein Anteil der Psoriasis-Arthritis-Patienten  $\geq 18$  Jahre mit dem ICD-10-Code L40.5 von 9,18% bezogen auf die Psoriasis-Patienten  $\geq 18$  Jahre mit dem übergeordneten ICD-10-Code L40.-. Dies entspricht einer Periodenprävalenzrate im Jahr 2012 von 0,22% bezogen auf die Versichertenpopulation der Forschungsdatenbank  $\geq 18$  Jahre (Celgene GmbH, 2014a; Gesundheitsforen Leipzig, 2014).

Einen ähnlichen Anteilswert berichtet die bereits erwähnte Studie PsoCare 1 aus dem Jahr 2005 (Schäfer et al., 2011). Die Auswertung dieser Krankenkassendaten ergab, dass von den ermittelten Psoriasis-Patienten mit dem übergeordneten ICD-10-Code L40.- 7,28% an einer Psoriasis-Arthritis leiden, wobei jedoch keine Alterseinschränkung gemacht wurde. Dies entspricht einer Periodenprävalenzrate für das Jahr 2005 von 0,18% gemessen am gesamten Versichertenstamm der GEK (2.475 Psoriasis-Arthritis-Patienten geteilt durch 1.344.071 GEK-Versicherten gemäß Schäfer et al.). Die leicht niedrigeren Werte lassen sich durch die Berücksichtigung der weniger betroffenen Kinder und Jugendlichen  $< 18$  Jahre erklären. Die anschließende Studie PsoCare 2 im Jahr 2007 ermittelte einen Anteilswert von 8,09% und eine Periodenprävalenzrate von 0,16%, ebenfalls ohne Alterseinschränkung (Augustin et al., 2011c).

Neben den publizierten Krankenkassendaten bietet insbesondere die zuvor erwähnte PsoHealth-Studienreihe des CVderm eine sehr umfangreiche Analyse der Prävalenz der Psoriasis-Arthritis unter den Psoriasis-Patienten. Die im Jahr 2004 / 2005 durchgeführte Studie PsoHealth 1 schloss Psoriasis-Patienten  $\geq 18$  Jahre ein, die in dermatologischen Facharztpraxen und Klinikambulanzen behandelt wurden. Die dort tätigen Dermatologen dokumentierten die soziodemographischen Daten, klinischen Parameter wie PASI oder BSA sowie Angaben zur Arzneimitteltherapie der eingeschlossenen Patienten von November 2004 bis Juni 2005 (Augustin et al., 2009; Reich et al., 2009). Beim Vorliegen von Gelenksymptomen wurde der Patient zur Diagnosestellung an einen Rheumatologen überwiesen. Von 1.511 erwachsenen Plaque-Psoriasis-Patienten litten 20,60% an einer Psoriasis-Arthritis, wobei diese in 85% der Fälle neu diagnostiziert wurde (Reich et al., 2009).

Dieser Anteilswert aus PsoHealth 1 (ein Fünftel) wird auch in der aktuellen Version der S3-Leitlinie zitiert (Nast et al., 2011). In der Folgestudie PsoHealth 2 im Jahr 2007 mit gleichem Studiendesign lag der Anteilswert bei 19,00% von 2.009 ausgewerteten Patienten (Radtke et al., 2009). Einen ähnlichen Anteilswert von 19,5% berichtet eine Studie am dermatologischen Zentrum der Philipps Universität Marburg aus dem Jahr 2010 (133 untersuchte Patienten) (Jacobi et al., 2013).

Wie auch in der Publikation PsoHealth 1 diskutiert, lässt sich aufgrund der in dermatologischen Facharztpraxen und Klinikambulanzen behandelten schwereren Krankheitsverläufe eine Verzerrung zu höheren Anteilswerten der Psoriasis-Arthritis im Vergleich zu den in Deutschland insgesamt erkrankten Psoriasis-Patienten vermuten. Dies bestätigen ebenfalls die in den folgenden Publikationen beschriebenen Studienergebnisse, die weit höhere Anteilswerte zwischen 26-34% berichten, wobei zu beobachten war, dass diese Werte umso höher ausfielen, je stärker dermatologische Klinikambulanzen in die Ermittlung der Prävalenzrate einbezogen wurden:

- 26,00%: In der dermatologischen Klinikambulanz am Universitätsklinikum in Berlin (Philipp et al., 2010) wurden 150 Patienten pro Monat behandelt, 26,00% davon mit einer Psoriasis-Arthritis - vermutlich ein zu hoher Anteil aufgrund der Erfassung in der Klinikambulanz.
- 30,20%: Als Ergebnis einer Befragung von erwachsenen Psoriasis-Patienten in dermatologischen Praxen und einem dermatologischen Universitätsklinikum in Baden-Württemberg mittels des GEPARD-Fragebogens im Jahr 2010 / 2011 konnten 404 Fragebögen ausgewertet werden. 19,3% der befragten Patienten hatten eine von einem Rheumatologen bestätigte Psoriasis-Arthritis-Diagnose, 10,9% wurden neu diagnostiziert. Insgesamt wurde ein Anteilswert von 30,2% berichtet (Henes et al., 2014). Der weitaus größere Anteil der beantworteten Fragebögen kam von der Ambulanz der dermatologischen Universitätsklinik. Dies legt die Vermutung nahe, dass hier vorwiegend schwere Krankheitsverläufe gesichtet wurden.
- 34,00%: Auch in der multinational angelegten Prävalenzstudie PREPARE (Mease et al., 2012) waren Psoriasis-Patienten eingeschlossen, die an 34 spezialisierten dermatologischen Zentren in Europa und Nordamerika behandelt wurden. Diese Patienten wurden zusätzlich von Rheumatologen auf ein Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis untersucht. Für Deutschland ergab sich ein Anteilswert von 34,00% (65 von 189 Patienten). Einen ähnlichen Wert berichtet eine bundesweite Befragung von Mitgliedern der Patientenorganisation „Psoriasis-Bund“ aus dem Jahr 2008 (auch PsoReal genannt; (Langenbruch et al., 2012)). Von den 2.449 befragten Plaque-Psoriasis-Patienten  $\geq 18$  Jahre gaben 34,7% an, an einer Psoriasis-Arthritis zu leiden. Auch hier ist zu vermuten, dass tendenziell eher Patienten mit einem schwereren Krankheitsverlauf Mitglied einer Patientenorganisation werden und damit ein überschätzter Anteilswert vorliegt.

Aufgrund der in diesen spezialisierten Einrichtungen bevorzugten Behandlung von besonders schweren Krankheitsverläufen und der im Vergleich zu der PsoHealth-Studienreihe

vergleichsweise kleinen Studienpopulation wurden die gelisteten Anteilswerte an Psoriasis-Arthritis-Patienten von 26-34% als deutliche Überschätzung angenommen und zahlenmäßig für die Prävalenzschätzung nicht weiter berücksichtigt.

Im Gegensatz zu den dargestellten Erhebungen auf Basis einer medizinischen Diagnosestellung durch einen Facharzt, basiert die internetgestützte Studie PsoWeb aus dem Jahr 2007 (NHWS = National Health and Wellness Survey) auf einer Befragung von Patienten und Nicht-Betroffenen  $\geq 18$  Jahre (Augustin et al., 2011a). Von den 382 identifizierten Psoriasis-Patienten gaben 12,7% an, an einer Psoriasis-Arthritis zu leiden. Diese Befragung wurde zahlenmäßig nicht weiter berücksichtigt, da anzunehmen ist, dass bei einem Teil dieser Psoriasis-Patienten möglicherweise die Psoriasis-Arthritis noch nicht diagnostiziert wurde. Dies liegt darin begründet, dass die Patienten im Rahmen dieser Erhebung keiner medizinischen Untersuchung zur Psoriasis-Arthritis und somit keiner gezielten Diagnosestellung unterzogen wurden. Zudem ist aus der oben erwähnten PsoHealth 1 Studie bekannt, dass die Psoriasis-Arthritis deutlich unterdiagnostiziert ist (Reich et al., 2009). Gleiches gilt für eine Auswertung eines Patientenregisters aus dem Jahr 2006 aus der Publikation Nast et al. 2008. Im Rahmen dieses Patientenregisters wurde die Behandlung von erwachsenen Psoriasis-Patienten  $\geq 18$  Jahre in dermatologischen Praxen im Raum Berlin-Brandenburg auch im Hinblick auf das Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis dokumentiert. Bei 12,00% der 4.797 Arztbesuche lag eine Psoriasis-Arthritis vor (Nast et al., 2008). Der Fokus lag hier jedoch auf der Dokumentation der Therapiewahl des Arztes und nicht auf der Diagnosestellung der Psoriasis-Arthritis. Daher wurde dieser Anteilswert als zu niedrig eingestuft und nicht weiter verwendet.

In einer multinational aufgesetzten, telefonischen Haushaltsbefragung im Jahr 2012 in Europa und Nordamerika, in der für Deutschland 406 an einer Psoriasis erkrankte Personen über 18 Jahre zu ihrer genauen Diagnosestellung befragt wurden, gaben 23% der befragten Psoriasis-Patienten an, an einer Psoriasis-Arthritis zu leiden (Celgene GmbH, 2014b; Leibold et al., 2014).

Im Gegensatz zu dieser telefonischen Haushaltsbefragung und der oben beschriebenen internetgestützten PsoWeb-Befragung bzw. den Krankenkassendaten basiert jedoch der Anteilswert aus der PsoHealth-Studienreihe auf einer medizinischen Beurteilung der Gelenkbetroffenheit durch einen Rheumatologen. Zusätzlich handelt es sich um die größte deutschlandweite Studienreihe zur Erfassung der Prävalenz der Psoriasis-Arthritis. Da in der Literatur des CVderm und der anderen Autoren keine weiteren relevanten Quellen identifiziert werden konnten, wurde für die Herleitung der Anzahl der an einer Psoriasis-Arthritis erkrankten Patienten  $\geq 18$  Jahre zum einen der Anteilswert von 9,18% aus den Krankenkassendaten der Gesundheitsforen Leipzig (Celgene GmbH, 2014a; Gesundheitsforen Leipzig, 2014) und zum anderen der Anteilswert von 19,00% aus der aktuellsten PsoHealth 2-Studie (Radtke et al., 2009) als unterer bzw. oberer Wert herangezogen (Tabelle 3-6). Dies berücksichtigt die Tatsache, dass aufgrund der Unterdiagnose der Psoriasis-Arthritis die Krankenkassendaten eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz darstellen und dass zum anderen aber der Anteil an Psoriasis-Arthritis-Patienten, ermittelt durch gezielte medizinische

Diagnose im dermatologischen Facharztsektor, tendenziell eher eine Überschätzung bedeutet. Die große Spanne von 9,18% bis 19,00% macht daher besonders deutlich, dass die Psoriasis-Arthritis stark unterdiagnostiziert ist. Wie auch in Abschnitt 3.2.2 erwähnt, wurde dieses Problem der Unterdiagnose von den Fachärzten erkannt und als Punkt „*Psoriasis-Arthritis wird frühzeitig erkannt und behandelt*“ in die Nationalen Versorgungsziele 2010-2015 der DDG und des BVDD aufgenommen (DDG und BVDD, 2010).

Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass es sich bei diesen Anteilen von 9,18% bis 19,00% um eine aktive Form der Psoriasis-Arthritis handelt, da im Regelfall nur diejenigen Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis in medizinischer Behandlung und damit auch in den Krankenkassendaten erfasst sind, die eine aktive Erkrankung aufweisen. Dies bestätigten ebenfalls die Daten der Studie PsoHealth 1, bei der bei über 95% der neu diagnostizierten Fälle eine aktive Psoriasis-Arthritis vorlag (Reich et al., 2009). Basierend auf einem Anteil von 9,18% bis 19,00% der zuvor in Schritt 2 mit 1.646.224 bis 1.870.974 ermittelten Psoriasis-Patienten  $\geq 18$  Jahre ergeben sich somit in 2012 151.123 bis 355.485 Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis  $\geq 18$  Jahre (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 1-3

		unterer Wert	oberer Wert
<i>Schritt 1: Psoriasis</i>	Prävalenzrate	2,08% <sup>1</sup>	2,36% <sup>2</sup>
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung) <sup>3</sup>	1.674.894	1.900.360
<i>Schritt 2: Psoriasis (<math>\geq 18</math> Jahre)</i>	Prävalenzrate	2,44% <sup>1</sup>	2,77% <sup>2</sup>
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung $\geq 18$ Jahre) <sup>4</sup>	1.646.224	1.870.974
<i>Schritt 3: Psoriasis-Arthritis (<math>\geq 18</math> Jahre)</i>	Anteilswert	9,18% <sup>5</sup>	19,00% <sup>6</sup>
	Patientenzahl in 2012 (Basis: Psoriasis $\geq 18$ Jahre)	151.123	355.485

<sup>1</sup> Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.-) (Celgene GmbH, 2014a; Gesundheitsforen Leipzig, 2014)  
<sup>2</sup> PsoCare 3 (ICD-Code: L40.-) (Augustin et al., 2013)  
<sup>3</sup> Deutsche Bevölkerung zum 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 80.523.746  
<sup>4</sup> Deutsche Bevölkerung  $\geq 18$  Jahre 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 67.468.196  
<sup>5</sup> Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.5) (Celgene GmbH, 2014a; Gesundheitsforen Leipzig, 2014)  
<sup>6</sup> PsoHealth 2 (Radtke et al., 2009)

***Schritt 4: Anzahl der Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis  $\geq 18$  Jahre, die mit DMARD behandelt werden***

Wie in Abschnitt 3.2.2 ausführlich beschrieben, werden Psoriasis-Arthritis-Patienten je nach Krankheitsaktivität, Krankheitscharakteristika (axiale oder periphere Arthritis) und Organbeteiligung (Haut- und Nagelbeteiligung, Daktylitis, Enthesitis) mit NSAID, intraartikulären Steroidinjektionen, systemisch verabreichten Glukokortikoiden, konventionellen DMARD oder Biologika behandelt. Im Rahmen der Analyse der Krankenkassendaten der Gesundheitsforen Leipzig wurde gemäß der zugelassenen Indikation von Apremilast in Schritt 4 der Anteil derjenigen Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis  $\geq 18$  Jahre ermittelt, die mit einem DMARD behandelt werden. In Deutschland sind für die aktive Psoriasis-Arthritis folgende DMARD zugelassen: Die konventionell-systemischen Wirkstoffe Methotrexat, Leflunomid, Natriumaurothiomalat sowie die biologischen Wirkstoffe Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Ustekinumab und Certolizumab. Diese wurden 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 in die Analyse der Krankenkassendaten aufgenommen (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO), 2014). Die Auswertung ergab, dass 41,84% der erwachsenen Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis (L40.5) in 2012 eine DMARD-Therapie mit den oben genannten Wirkstoffen erhielten (Celgene GmbH, 2014a; Gesundheitsforen Leipzig, 2014).

Die bereits erwähnte Publikation von Nast et al. mit Registerdaten von 4.797 Arztbesuchen von Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis in dermatologischen Praxen in Berlin und Brandenburg aus dem Jahr 2006 nennt einen Verordnungsanteil mit systemischen Therapeutika von 58% für Psoriasis-Arthritis-Patienten (Nast et al., 2008). Im Gegensatz zur Analyse der Gesundheitsforen Leipzig basiert dieser Prozentsatz allerdings auf DMARD- und NSAID-Verordnungen, so dass diese Analyse bei der weiteren Herleitung der Zielpopulation nicht berücksichtigt werden konnte. Sie deutet aber an, dass nicht alle Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis optimal mit systemischen Therapien behandelt werden.

Da in der Literatur des CVderm als auch bei anderen Autoren keine weiteren adäquaten Quellen identifiziert werden konnten, wurde der von den Gesundheitsforen Leipzig ermittelte Anteilswert von 41,84% Psoriasis-Arthritis-Patienten mit einer DMARD-Behandlung sowohl als unterer als auch als oberer Wert für diesen Herleitungsschritt angenommen. Eine mögliche Unterversorgung im deutschen Versorgungssystem mit DMARD konnte anhand der in der Literatur verfügbarer Daten nicht quantifiziert und somit auch nicht im oberen Wert berücksichtigt werden. Unter Berücksichtigung der an einer aktiven Psoriasis-Arthritis erkrankten Patienten  $\geq 18$  Jahre von 151.123 bis 355.485 (Schritt 3) bekommen demnach in 2012 63.230 bis 148.735 Patienten eine biologische oder konventionell-systemische DMARD-Therapie (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 1-4

		unterer Wert	oberer Wert
<i>Schritt 1: Psoriasis</i>	Prävalenzrate	2,08% <sup>1</sup>	2,36% <sup>2</sup>
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung) <sup>3</sup>	1.674.894	1.900.360
<i>Schritt 2: Psoriasis (≥ 18 Jahre)</i>	Prävalenzrate	2,44% <sup>1</sup>	2,77% <sup>2</sup>
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung ≥18 Jahre) <sup>4</sup>	1.646.224	1.870.974
<i>Schritt 3: Psoriasis-Arthritis (≥18 Jahre)</i>	Anteilswert	9,18% <sup>5</sup>	19,00% <sup>6</sup>
	Patientenzahl in 2012 (Basis: Psoriasis ≥18 Jahre)	151.123	355.485
<i>Schritt 4: DMARD- Behandlung (≥18 Jahre)</i>	Anteilswert	41,84% <sup>5</sup>	41,84% <sup>5</sup>
	Patientenzahl in 2012 (Basis: Psoriasis-Arthritis ≥18 Jahre)	63.230	148.735
<sup>1</sup> Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.-) (Celgene GmbH, 2014a; Gesundheitsforen Leipzig, 2014) <sup>2</sup> PsoCare 3 (ICD-Code: L40.-) (Augustin et al., 2013) <sup>3</sup> Deutsche Bevölkerung zum 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 80.523.746 <sup>4</sup> Deutsche Bevölkerung ≥18 Jahre 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 67.468.196 <sup>5</sup> Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.5) (Celgene GmbH, 2014a; Gesundheitsforen Leipzig, 2014) <sup>6</sup> PsoHealth 2 (Radtko et al., 2009)			

**Schritt 5: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

Das Anwendungsgebiet von Apremilast umfasst die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Celgene Europe Limited, 2015). Ausgehend von den Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis ≥18 Jahre mit einer DMARD-Behandlung aus Schritt 4, wurden daher die Krankenkassendaten der Gesundheitsforen Leipzig dahingehend analysiert, welcher Anteil bereits eine Vortherapie mit einem anderen DMARD hatte oder bereits stabil auf einem Biologikum in 2012 therapiert wurde. Unter der Annahme, dass ein Therapiewechsel aufgrund von unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit notwendig geworden war und dass bei den in 2012 auf dem gleichen Biologikum therapierten Patienten allein gemäß Fachinformation ebenfalls ein Therapiever sagen, eine Kontraindikation oder Intoleranz vorausgegangen sein muss, wurde dieser Anteil an Therapiewechslern 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 33,36% der mit einem DMARD behandelten Psoriasis-Arthritis-Patienten  $\geq 18$  Jahre (L40.5) im Betrachtungsjahr 2012 mindestens ein weiteres DMARD verordnet bekommen haben oder durchgängig auf einem Biologikum eingestellt waren. Nach obiger Annahme entspräche dies der Zielpopulation. Es sei anzumerken, dass in der Behandlung der Psoriasis-Arthritis auch eine Komedikation mit einem konventionell-systemischen (z. B. MTX) und biologischen DMARD möglich und üblich ist. In den Krankenkassendaten kann jedoch nicht unterschieden werden, ob diese zweite DMARD-Medikation bereits von Anfang an vorlag oder ob sie in dem Betrachtungsjahr erst ergänzend wegen unzureichenden Ansprechens notwendig wurde. Der Wert von 33,36% stellt daher eine mögliche Überschätzung dar. Andererseits sei hier erwähnt, dass diese Herangehensweise aus zwei Gründen eher eine Unterschätzung darstellt: Zum einen sind diejenigen Patienten nicht erfasst, die die erste DMARD-Therapie abbrechen und aus welchen Gründen auch immer nicht auf eine zweite Therapie wechseln, aber grundsätzlich der Zielpopulation anzurechnen wären. Zum anderen werden möglicherweise diejenigen Therapiewechsel nicht berücksichtigt, die in der Zeit vor dem Betrachtungszeitraum - hier vor 2012 - stattgefunden haben. Zur Ermittlung der Jahresprävalenz wurde 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 (Gesundheitsforen Leipzig, 2014).

In der Literatur ließen sich keine weiteren Quellen des CVderm oder anderer Autoren mit einer ähnlichen Analyse finden, so dass für die Darstellung der Zielpopulation in Schritt 5 der Wert 33,36% auf die in Schritt 4 hergeleiteten Patientenzahlen 63.230 bis 148.735 angewendet wurde. Dies erscheint auch fachlich legitim, da davon ausgegangen werden kann, dass bei tatsächlicher Behandlung aller Patienten mit Psoriasis-Arthritis der Anteil der Therapiewechsler demjenigen entspricht, wie er aktuell in den Versorgungsdaten der Krankenkassen für die bereits heute behandelten Patienten schon beobachtet wird. Damit ergeben sich gemäß der oben getroffenen Annahmen 21.094 bis 49.618 Patienten in der Zielpopulation in 2012 (Tabelle 3-8).

Basierend auf den weiter unten ausführlich beschriebenen Annahmen zur Prävalenzentwicklung der Psoriasis-Arthritis wurden diese Patientenzahlen bis zum Jahr 2015 fortgeschrieben und ebenfalls in der Tabelle 3-8 dargestellt.

Auch in der Zielpopulation zeigt sich die breite Spanne an Patienten, die wie bereits zuvor in Schritt 3 ausführlich erläutert, den hohen Grad an Unterdiagnosen in der Psoriasis-Arthritis widerspiegelt.

Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 2012 und 2015 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (untere und obere Grenze) - Schritte 1-5

		<b>untere Grenze</b>	<b>obere Grenze</b>
<i>Schritt 1: Psoriasis</i>	Prävalenzrate	2,08% <sup>1</sup>	2,36% <sup>2</sup>
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung) <sup>3</sup>	1.674.894	1.900.360
<i>Schritt 2: Psoriasis (≥ 18 Jahre)</i>	Prävalenzrate	2,44% <sup>1</sup>	2,77% <sup>2</sup>
	Patientenzahl in 2012 (Basis: dt. Bevölkerung ≥18 Jahre) <sup>4</sup>	1.646.224	1.870.974
<i>Schritt 3: Psoriasis-Arthritis (≥18 Jahre)</i>	Anteilswert	9,18% <sup>5</sup>	19,00% <sup>6</sup>
	Patientenzahl in 2012 (Basis: Psoriasis ≥18 Jahre)	151.123	355.485
<i>Schritt 4: DMARD- Behandlung (≥18 Jahre)</i>	Anteilswert	41,84% <sup>5</sup>	41,84% <sup>5</sup>
	Patientenzahl in 2012 (Basis: Psoriasis-Arthritis ≥18 Jahre)	63.230	148.735
<i>Schritt 5: Zielpopulation</i>	Anteilswert	33,36% <sup>5</sup>	33,36% <sup>5</sup>
	Patientenzahl in 2012 (Basis: DMARD-Behandlung ≥18 Jahre)	21.094	49.618
	Patientenzahl in 2015 (gemäß Bevölkerungsentwicklung) <sup>7</sup>	21.314	50.136

<sup>1</sup> Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.-) (Celgene GmbH, 2014a; Gesundheitsforen Leipzig, 2014)

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

<sup>3</sup> Deutsche Bevölkerung zum 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 80.523.746

<sup>4</sup> Deutsche Bevölkerung ≥18 Jahre 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014): 67.468.196

<sup>5</sup> Gesundheitsforen Leipzig (ICD-Code: L40.5) (Celgene GmbH, 2014a; Gesundheitsforen Leipzig, 2014)

<sup>6</sup> PsoHealth 2 (Radtke et al., 2009)

<sup>7</sup> Die für 2012 ermittelten Patientenzahlen der Zielpopulation von 21.094 bis 49.618 wurden auf Basis der dt. Bevölkerung ≥18 Jahre mit 67.468.196 am 31.12.2012 ermittelt<sup>4</sup>. Unter der Annahme, dass sich bis 2015 die Prävalenzraten nicht nennenswert ändern (siehe hierzu ausführlich Abschnitt „Entwicklung der Prävalenz“), ergeben sich mit einer vom statistischen Bundesamt für 2015 geschätzten erwachsenen Bevölkerung von 68.173.000 (Statistisches Bundesamt, 2009) Patientenzahlen in der Zielpopulation von 21.314 bis 50.136 in 2015. Demgemäß wurde bspw. für 2015 die untere Grenze wie folgt berechnet:  $(21.094 / 67.468.196) * 68.173.000 = 21.314$ .

## Altersverteilung innerhalb der Zielpopulation

### *Psoriasis-Arthritis*

Für die diesem Modul zugrunde liegende Erkrankung der Psoriasis-Arthritis 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 Psoriasis-Arthritis überwiegend zwischen 40 und 75 Jahre alt sind (Abbildung 3-5). 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, 2014a; Gesundheitsforen Leipzig, 2014).

Zur Altersverteilung in der Psoriasis-Arthritis wurden im Rahmen der Literaturrecherche keine publizierten Daten gefunden. In der bereits beschriebenen Studienreihe PsoHealth wurde nur das Durchschnittsalter angegeben. In der ersten Studienphase in 2004 / 2005 waren die Patienten mit Psoriasis-Arthritis durchschnittlich 49,4 Jahre (Reich et al., 2009) und in der zweiten Studienphase in 2007 53,6 Jahre alt (Radtke et al., 2009).

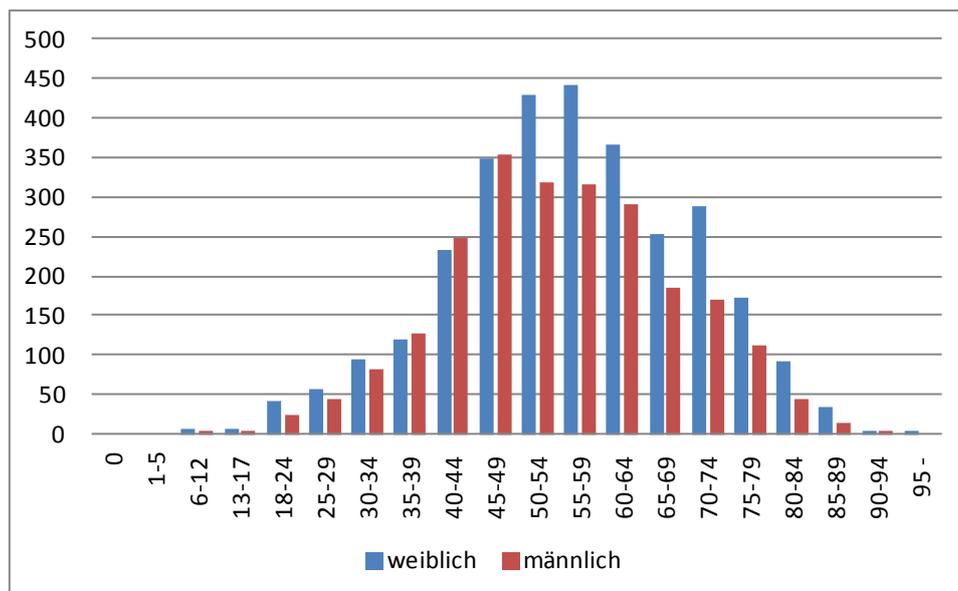


Abbildung 3-5: Alters- und Geschlechtsverteilung Psoriasis-Arthritis in 2012 (dargestellt nach Alters- und Geschlechtsgruppen (AGG) des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs) (Gesundheitsforen Leipzig, 2014)

### *Zielpopulation*

In der Auswertung der Gesundheitsforen Leipzig wurde für die Patienten in der Zielpopulation eine Konzentration im Alter von 40 bis 64 Jahre festgestellt (Abbildung 3-6).

Zur Altersverteilung in der Zielpopulation wurden keine ergänzenden Angaben in der Literatur des CVderm oder anderer Autoren gefunden.

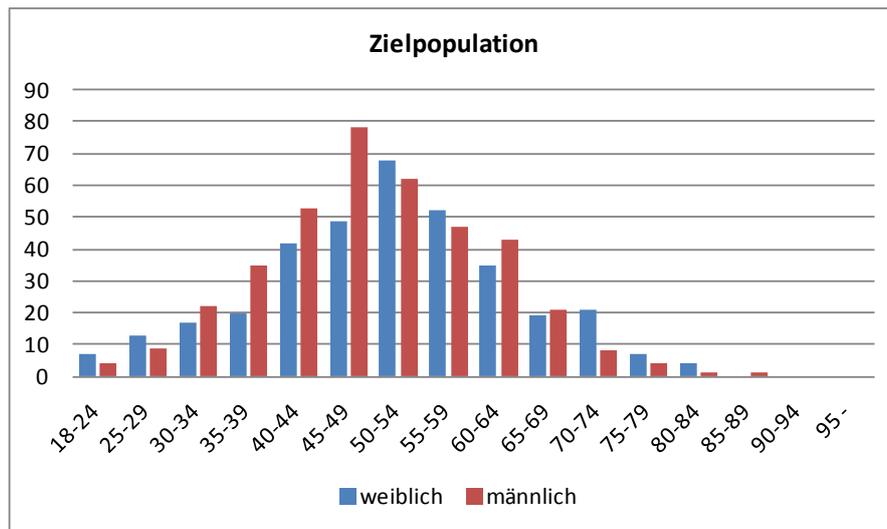


Abbildung 3-6: Alters- und Geschlechtsverteilung in der Zielpopulation (dargestellt nach Alters- und Geschlechtsgruppen (AGG) des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Gesundheitsforen Leipzig, 2014))

## Geschlechtsverteilung innerhalb der Zielerkrankung in Deutschland

### *Psoriasis-Arthritis*

Wie bereits in den Abbildungen für die Altersverteilung ersichtlich, konnte aus dem Datensatz der Gesundheitsforen Leipzig auch die Geschlechtsverteilung analysiert werden. Demnach waren im Jahr 2012 unter den volljährigen Patienten mit dem Diagnosecode L40.5 für die Psoriasis-Arthritis 56% Frauen und 44% Männer. Dies weist darauf hin, dass Frauen wie Männer annähernd gleichermaßen von der Psoriasis-Arthritis betroffen sind - mit einer Tendenz zu einer leicht erhöhten Prävalenz bei Frauen, siehe hierzu auch Abbildung 3-6 (Gesundheitsforen Leipzig, 2014).

Zur Geschlechtsverteilung in der Psoriasis-Arthritis wurden nur wenige publizierte Daten gefunden. Aus der bereits beschriebenen Studienreihe PsoHealth wurden für 2004 / 2005 42,3% erwachsene Frauen und 57,7% Männer (Reich et al., 2009) und für 2007 45,3% Frauen und 54,7% Männer (Radtke et al., 2009) mit Psoriasis-Arthritis-Erkrankung berichtet.

### *Zielpopulation*

Wie bereits in den Abbildungen für die Altersverteilung ersichtlich, konnte aus dem Datensatz der Gesundheitsforen Leipzig auch die Geschlechtsverteilung in der Zielpopulation analysiert werden. Demnach waren in der Zielpopulation mit 48% Frauen und 52% Männer beide Geschlechter gleichermaßen betroffen (siehe auch Abbildung 3-6).

Zur Geschlechtsverteilung in der Zielpopulation wurden keine ergänzenden Literaturangaben des CVderm oder anderer Autoren gefunden.

*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 Psoriasis-Arthritis  $\geq 18$  Jahre (Schritt 3) aus der Auswertung der Gesundheitsforen Leipzig für die Betrachtungsjahre 2009 bis 2012 sind in Tabelle 3-9 dargestellt. Die Herleitung der Prävalenzentwicklung bis 2015 sowie über die nachfolgenden fünf Jahre wurde auf der Ebene der Psoriasis-Arthritis  $\geq 18$  Jahre (Schritt 3) vorgenommen und auf die Zielpopulation (Schritt 5) übertragen.

Tabelle 3-9: Periodenprävalenzraten für die Psoriasis-Arthritis  $\geq 18$  Jahre aus Schritt 3 (zugrundeliegender ICD-10-Code: L40.5)

Betrachtungsjahr	Prävalenzrate <sup>1</sup>
2009	0,20%
2010	0,22%
2011	0,22%
2012	0,22%

<sup>1</sup> Gesundheitsforen Leipzig (Celgene GmbH, 2014a; Gesundheitsforen Leipzig, 2014) mit Bezug Deutsche Bevölkerung  $\geq 18$  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 einen gleichbleibenden Verlauf. Im aktuellsten Jahr 2012 lag die Jahresprävalenzrate bei 0,22% für Patienten mit Psoriasis-Arthritis  $\geq 18$  Jahre, wie auch schon in den Jahren 2010 und 2011 zuvor. Diese Beobachtung einer über die Jahre gleichbleibenden Periodenprävalenzrate wird auch in der Literatur berichtet. So wurde zum Beispiel in den in den Jahren 2004 / 2005 und 2007 durchgeführten Studien PsoHealth 1 und PsoHealth 2 ein gleichbleibender Anteil an Psoriasis-Arthritis-Patienten mit 20,60% und 19,00% von den mit einer Plaque-Psoriasis diagnostizierten Patienten ermittelt (Radtke et al., 2009; Reich et al., 2009).

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 21.094 bis 49.618 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 3-10). Es ergaben sich in der Zielpopulation im Jahr 2015 21.314 bis 50.136 Patienten.

Tabelle 3-10: Darstellung der Prävalenzentwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2012 bis 2015

Jahr	Dt. Bevölkerung ≥18 Jahre	untere Grenze	obere Grenze
2012	<b>67.468.196<sup>1</sup></b>	<b>21.094</b>	<b>49.618</b>
2013	68.176.000 <sup>2</sup>	21.315	50.139
2014	68.171.000 <sup>2</sup>	21.314	50.135
2015	<b>68.173.000<sup>2</sup></b>	<b>21.314</b>	<b>50.136</b>

<sup>1</sup> Deutsche Bevölkerung ≥18 Jahre 31.12.2012 (Statistisches Bundesamt, 2014)  
<sup>2</sup> Deutsche Bevölkerungsprognose ≥18 Jahre (Statistisches Bundesamt, 2009)  
 Basis für die Berechnung ist das Jahr 2012.  
 Die für 2012 ermittelten Patientenzahlen der Zielpopulation von 21.094 bis 49.618 wurden auf Basis der dt. Bevölkerung ≥18 Jahre mit 67.468.196 am 31.12.2012 ermittelt<sup>1</sup>. 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 21.314 bis 50.136. Demgemäß wurde bspw. für 2015 die untere Grenze wie folgt berechnet:  $(21.094 / 67.468.196) * 68.173.000 = 21.314$ .

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 wurden (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Voraussage der Prävalenzentwicklung in der Zielpopulation in den Jahren 2015 bis 2020

Jahr	Dt. Bevölkerung ≥18 Jahre <sup>1</sup>	untere Grenze	obere Grenze
2015	<b>68.173.000</b>	<b>21.314</b>	<b>50.136</b>
2016	68.138.000	21.303	50.111
2017	68.084.000	21.287	50.071
2018	68.016.000	21.265	50.021
2019	67.908.000	21.232	49.941
2020	<b>67.779.000</b>	<b>21.191</b>	<b>49.847</b>

<sup>1</sup> 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:  $(21.094 / 67.468.196) * 68.173.000 = 21.314$ .

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in 2015

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Apremilast (Otezla®)	21.314 - 50.136	18.449 - 43.398

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 21.314 bis 50.136 Patienten in 2015 (Tabelle 3-12) ergibt sich somit eine GKV-Zielpopulation von 18.449 bis 43.398 Patienten. Die breite Spanne an Patienten in der GKV-

Zielpopulation ist, wie bereits in Schritt 3 und Schritt 5 erwähnt, auf die Unterdiagnose der Psoriasis-Arthritis 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 Dokuments 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 3-13 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 3-13: 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 <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Zusatznutzen nicht belegbar	18.449 - 43.398

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Psoriasis-Arthritis ist eine chronische Erkrankung, die mit beträchtlichen körperlichen Einschränkungen für die Patienten durch geschwollene und druckschmerzempfindliche Gelenke sowie oft zusätzlich mit krankheitsbedingter Müdigkeit einhergeht. Alltägliche Tätigkeiten wie Aufstehen, Anziehen, Körperhygiene oder das Greifen von Gegenständen werden für die Patienten sehr beschwerlich oder ohne fremde Hilfe sogar ganz unmöglich, wodurch sich deren Lebensqualität deutlich verschlechtert. Meist liegen außerdem psoriatische Hautläsionen und Nagelpsoriasis vor, die neben den physischen Einschränkungen zusätzlich eine psychische Belastung darstellen.

Bisherige Behandlungsoptionen mit konventionellen oder biologischen Systemtherapeutika haben diverse Einschränkungen, die eine Langzeitmedikation erschweren, wie z. B. die Gefahr von Organschäden 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 Wirkverlusts 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 eine signifikante Verringerung der Anzahl geschwollener und druckschmerzempfindlicher Gelenke und somit eine Verbesserung der Motorik und Mobilität der Patienten. Dies zeigte die signifikante Verbesserung des Endpunktes PsARC und die Auswertung des HAQ-DI, der eine relevante Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus der Patienten durch Apremilast bestätigte. Eine signifikante Verbesserung der Schmerzen konnte auch über eine Verringerung des Schmerz-VAS-Score bestätigt werden. Zusätzlich zu den körperlichen Funktionsbeeinträchtigungen erzielte die Behandlung mit Apremilast bei gleichzeitig vorliegender psoriatischer Hautsymptomatik eine signifikante Verbesserung des Hautbildes. Diese signifikanten Verbesserungen schwerwiegender Symptome wirkten sich in der Alltagsbewältigung und der Abnahme der Schmerzen direkt positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus. Dies wurde mit Hilfe des generischen Gesundheitsfragebogens SF-36 ermittelt und ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo bestätigt. Zusätzlich konnte durch den Fragebogen FACIT-F gezeigt werden, dass Apremilast auch signifikant die Müdigkeit der Patienten verringert.

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

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 Gelenkbeschwerden und der damit einhergehenden Schmerzen deutlich gesenkt, was sich in der Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt. Zusätzlich wirkte sich Apremilast deutlich positiv sichtbar auf das mit der Psoriasis-Arthritis assoziierte psoriatische Hautbild aus.

Der G-BA hat im Rahmen der Nutzenbewertung Biologika (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat (MTX) 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 den aktuell gültigen Leitlinien bzw. Empfehlungen, 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). Eine Suche beim Internetportal der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)) ergab keinen Treffer für eine deutsche Behandlungsleitlinie, stattdessen wurden zwei europäische Therapieempfehlungen identifiziert (Ritchlin et al., 2009; Gossec et al., 2012). Weitere Informationen über die bei der Behandlung der Psoriasis-Arthritis eingesetzten Arzneimittel stammen aus den jeweiligen Fachinformationen (bezogen über [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)). Außerdem stellte der pharmazeutische Unternehmer eine auf Deutschland bezogene Auswertung der Daten einer internationalen Patientenbefragung zur Verfügung (Celgene GmbH, 2014b). 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, 3.2.4 und 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, 2014c).

Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unter Anwendung der in Tabelle 3-14 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, 2014c).

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, 2014a). 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](http://www.dimdi.de)) bezogen.

Zudem wurden in Abschnitt 3.2.3 Angaben aus der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie verwendet (Nast et al., 2011). Diese wurde über das Internetportal der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)) bezogen. Außerdem stellte der pharmazeutische Unternehmer eine auf Deutschland bezogene Auswertung der Daten einer internationalen Patientenbefragung zur Verfügung (Celgene

GmbH, 2014b; Lebwohl et al., 2014). Die Broschüre der DDG und des BVDD zu den nationalen Versorgungszielen findet sich auf der Internetseite „[www.versorgungsziele.de](http://www.versorgungsziele.de)“ (DDG und BVDD, 2010).

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](http://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](http://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 3-14: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Literaturrecherche

	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten <sup>1</sup> mit Psoriasis <u>oder</u> Psoriasis Arthritis <sup>2</sup>	Patienten mit anderen Erkrankungen
Intervention	Nicht relevant	
Komparator	Nicht relevant	
Studiendesign	Beobachtungsstudien (retrospektiv oder prospektiv) einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kohortenstudien</li> <li>- Registerauswertungen</li> <li>- Datenanalysen</li> <li>- Surveys</li> <li>- Leitlinien</li> <li>- Systematische Reviews</li> </ul>	Einzelfallstudien oder tierexperimentelle Studien
Outcomes	Studie muss primär epidemiologische Daten berichten <sup>3</sup>	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

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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] Araujo, E. G., Finzel, S., Englbrecht, M., et al. 2013. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. *Annals of the rheumatic diseases*.
- [3] 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.
- [4] Arumugam, R. & McHugh, N. J. 2012. Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology. Supplement*, 89, 32-5.
- [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., Reusch, M., et al. 2009. Health services research in psoriasis--the German approach. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 218, 293-301.
- [8] 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 dermatovenereologica*, 90, 147-51.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.

- [14] 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.
- [15] Baranauskaite, A., Raffayova, H., Kungurov, N. V., et al. 2012. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Annals of the rheumatic diseases*, 71, 541-8.
- [16] Barisani-Asenbauer, T., Maca, S. M., Mejdoubi, L., et al. 2012. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. *Orphanet journal of rare diseases*, 7, 57.
- [17] Boehncke, W. H. & Menter, A. 2013. Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. *American journal of clinical dermatology*, 14, 377-88.
- [18] Boehncke, W. H., Qureshi, A., Merola, J. F., et al. 2014. Diagnosing and treating psoriatic arthritis: an update. *The British journal of dermatology*, 170, 772-86.
- [19] Brodszky, V., Balint, P., Geher, P., et al. 2009. Disease burden of psoriatic arthritis compared to rheumatoid arthritis, Hungarian experiment. *Rheumatology international*, 30, 199-205.
- [20] Bruce, B. & Fries, J. F. 2003. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health and quality of life outcomes*, 1, 20.
- [21] 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](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_Juni_2014.pdf) [Aufgerufen am 10.12.2014].
- [22] Celgene Corporation. 2013a. CTD Apremilast - 2.7.4 Summary of Clinical Safety.
- [23] Celgene Corporation. 2013b. CTD Apremilast - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy - Psoriatic Arthritis.
- [24] Celgene Europe Limited. 2015. Fachinformation Otezla® 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2015.
- [25] Celgene GmbH. 2014a. Zusammenfassung der Werte aus dem Bericht der Gesundheitsforen Leipzig - Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis.
- [26] Celgene GmbH. 2014b. MAPP (Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) Befragung Deutschland. Stand: 01.12.2014.
- [27] Celgene GmbH. 2014c. Ergänzende Angaben zum Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in Modul 3B, Abschnitt 3.2.3. Stand: 18.11.2014.
- [28] Chandran, V., Bhella, S., Schentag, C., et al. 2007. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 66, 936-9.
- [29] Chandran, V., Schentag, C. T., Brockbank, J. E., et al. 2009. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 68, 664-7.
- [30] Chang, C. A., Gottlieb, A. B. & Lizzul, P. F. 2011. Management of psoriatic arthritis from the view of the dermatologist. *Nature reviews. Rheumatology*, 7, 588-98.
- [31] Clegg, D. O., Reda, D. J. & Abdellatif, M. 1999. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis and rheumatism*, 42, 2325-9.

- [32] Coates, L. C. & Helliwell, P. S. 2010. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis care & research*, 62, 965-9.
- [33] Dandorfer, S. W., Rech, J., Manger, B., et al. 2012. Differences in the patient's and the physician's perspective of disease in psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 42, 32-41.
- [34] 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](http://www.versorgungsziele.de/material/versorgungsziele_psoriasis_flyer.pdf) [Aufgerufen am 16.07.2014].
- [35] de Vlam, K., Gottlieb, A. B. & Mease, P. J. 2014. Current Concepts in Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Management. *Acta dermato-venereologica*.
- [36] Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. 2014. Was ist Psoriasis-Arthritis? Verfügbar: <http://dgrh.de/psoriasisarthritis.html> [Aufgerufen am 10.12.2014].
- [37] 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].
- [38] 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].
- [39] 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.
- [40] European Medicines Agency. 2006. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003413.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003413.pdf) [Aufgerufen am 10.12.2014].
- [41] Fraga, N. A., Oliveira Mde, F., Follador, I., et al. 2012. Psoriasis and uveitis: a literature review. *Anais brasileiros de dermatologia*, 87, 877-83.
- [42] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2007. Arzneimittel-Richtlinie / Anlage 4 (Therapiehinweis zu Leflunomid). BAnz. Nr. 238 vom 20.12.2007. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-465/2007-08-16-AMR4-Leflunomid\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-465/2007-08-16-AMR4-Leflunomid_BAnz.pdf) [Aufgerufen am 10.12.2014].
- [43] Gesundheitsforen Leipzig. 2014. Value Dossier. Epidemiologie der Psoriasis und Psoriasis Arthritis. Stand: 05.12.2014.
- [44] Gladman, D. D., Shuckett, R., Russell, M. L., et al. 1987. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *The Quarterly journal of medicine*, 62, 127-41.
- [45] Gladman, D. D., Farewell, V. T. & Nadeau, C. 1995. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *The Journal of rheumatology*, 22, 675-9.
- [46] Gladman, D. D., Antoni, C., Mease, P., et al. 2005. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the rheumatic diseases*, 64 Suppl 2, ii14-7.

- [47] Gladman, D. D. 2008. Mortality in psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 26, S62-5.
- [48] Gladman, D. D. 2009. Psoriatic arthritis. *Dermatologic therapy*, 22, 40-55.
- [49] Gossec, L., Smolen, J. S., Gaujoux-Viala, C., et al. 2012. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Annals of the rheumatic diseases*, 71, 4-12.
- [50] Gottlieb, A., Korman, N. J., Gordon, K. B., et al. 2008. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58, 851-64.
- [51] Griffiths, C. E. & Barker, J. N. 2007. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*, 370, 263-71.
- [52] Haddad, A. & Chandran, V. 2013. Arthritis mutilans. *Current rheumatology reports*, 15, 321.
- [53] 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.
- [54] Hoes, J. N., Jacobs, J. W., Boers, M., et al. 2007. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*, 66, 1560-7.
- [55] Horreau, C., Pouplard, C., Brenaut, E., et al. 2013. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 27 Suppl 3, 12-29.
- [56] Husted, J. A., Tom, B. D., Schentag, C. T., et al. 2009. Occurrence and correlates of fatigue in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 68, 1553-8.
- [57] Husted, J. A., Thavaneswaran, A., Chandran, V., et al. 2011. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. *Arthritis care & research*, 63, 1729-35.
- [58] Huynh, D. & Kavanaugh, A. 2013. Psoriatic arthritis: current therapy and future directions. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 14, 1755-64.
- [59] 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.
- [60] 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].
- [61] Jiaravuthisan, M. M., Sasseville, D., Vender, R. B., et al. 2007. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57, 1-27.
- [62] Kaltwasser, J. P., Nash, P., Gladman, D., et al. 2004. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis and rheumatism*, 50, 1939-50.
- [63] Khraishi, M., Aslanov, R., Rampakakis, E., et al. 2014. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis. *Clinical rheumatology*.
- [64] Kingsley, G. H., Kowalczyk, A., Taylor, H., et al. 2012. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology*, 51, 1368-77.

- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] Li, W., Han, J. & Qureshi, A. A. 2012. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Annals of the rheumatic diseases*, 71, 1267-72.
- [68] Lindqvist, U. R., Alenius, G. M., Husmark, T., et al. 2008. The Swedish early psoriatic arthritis register-- 2-year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 35, 668-73.
- [69] Lloyd, P., Ryan, C. & Menter, A. 2012. Psoriatic arthritis: an update. *Arthritis*, 2012, 176298.
- [70] Love, T. J., Zhu, Y., Zhang, Y., et al. 2012. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Annals of the rheumatic diseases*, 71, 1273-7.
- [71] 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.
- [72] Matusiewicz, D., Koerber, A., Schadendorf, D., et al. 2014. Childhood psoriasis--an analysis of German health insurance data. *Pediatric dermatology*, 31, 8-13.
- [73] McGonagle, D. 2009. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 23 Suppl 1, 9-13.
- [74] McGonagle, D. G., Helliwell, P. & Veale, D. 2012. Enthesitis in psoriatic disease. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 225, 100-9.
- [75] McHugh, N. J., Balachrishnan, C. & Jones, S. M. 2003. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology*, 42, 778-83.
- [76] Mease, P. 2013. Methotrexate in psoriatic arthritis. *Bulletin of the Hospital for Joint Disease (2013)*, 71 Suppl 1, S41-5.
- [77] Mease, P. J. 2011. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis care & research*, 63 Suppl 11, S64-85.
- [78] Mease, P. J., Papp, K. A., Gladman, D., et al. 2012. The prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in psoriasis patients in European/ North American dermatology clinics: Results of the PREPARE study. *Dermatology and therapy*, 2, S3-S4.
- [79] Mease, P. J., Gladman, D. D., Papp, K. A., et al. 2013. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69, 729-35.

- [80] medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. 2014a. Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten. Stand September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [81] medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. 2014b. Fachinformation metex® 2,5 mg Tabletten. Stand: November 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [82] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2014a. 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].
- [83] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2014b. Fachinformation Simponi® 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [84] Nash, P. & Clegg, D. O. 2005. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Annals of the rheumatic diseases*, 64 Suppl 2, ii74-7.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] Nestle, F. O., Kaplan, D. H. & Barker, J. 2009. Psoriasis. *The New England journal of medicine*, 361, 496-509.
- [88] Olivieri, I., D'Angelo, S., Palazzi, C., et al. 2014. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nature reviews. Rheumatology*.
- [89] Osterhaus, J. T. & Purcaru, O. 2014. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis research & therapy*, 16, R140.
- [90] 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.
- [91] Pereda, C. A., Nishishinya, M. B., Martinez Lopez, J. A., et al. 2012. Efficacy and safety of DMARDs in psoriatic arthritis: a systematic review. *Clinical and experimental rheumatology*, 30, 282-9.
- [92] Pfizer Pharma GmbH. 2014. Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [93] Philipp, S., Bachmann, F., Kokolakis, G., et al. 2010. Characterization of psoriasis patients treated in the outpatient department of a university hospital in Germany. *JEADV*, 24 (Suppl. 4).
- [94] Radtke, M. A., Reich, K., Blome, C., et al. 2009. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 23, 683-91.

- [95] 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.
- [96] ratiopharm GmbH. 2013. Fachinformation Indomet-ratiopharm® 25 mg/- 50 mg Hartkapseln / Indomet-ratiopharm® 75 mg Retardkapseln. Stand: Mai 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [97] Rehal, B., Modjtahedi, B. S., Morse, L. S., et al. 2011. Ocular psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65, 1202-12.
- [98] Reich, K., Kruger, K., Mossner, R., et al. 2009. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *The British journal of dermatology*, 160, 1040-7.
- [99] Ritchlin, C. T., Kavanaugh, A., Gladman, D. D., et al. 2009. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 68, 1387-94.
- [100] Robert-Koch-Institut. 2002. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Schuppenflechte. Heft 11. Verfügbar: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/schuppenflechte.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/schuppenflechte.pdf?__blob=publicationFile) [Aufgerufen am 23.06.2014].
- [101] Rouzaud, M., Sevrain, M., Villani, A. P., et al. 2014. Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 28 Suppl 5, 17-26.
- [102] Saad, A. A., Symmons, D. P., Noyce, P. R., et al. 2008. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *The Journal of rheumatology*, 35, 883-90.
- [103] Salaffi, F., Carotti, M., Gasparini, S., et al. 2009. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health and quality of life outcomes*, 7, 25.
- [104] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2014. Fachinformation Arava 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: September 2014. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [105] 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.
- [106] 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.
- [107] Schländer, M., Schwarz, O., Viapiano, M., et al. 2008. Administrative Prevalence of Psoriasis in Germany. *Value Health*, 11, A615-A616.
- [108] Smolen, J. S., Braun, J., Dougados, M., et al. 2014. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*, 73, 6-16.
- [109] Soriano, E. R. 2012. The actual role of therapy with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology. Supplement*, 89, 67-70.

- [110] 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](http://www.destatis.de) [Aufgerufen am 25.08.2014].
- [111] 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.
- [112] Takeda GmbH. 2012. Fachinformation Tauredon® 10/20/50 mg. Stand: November 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [113] Taylor, W., Gladman, D., Helliwell, P., et al. 2006. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis and rheumatism*, 54, 2665-73.
- [114] 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].
- [115] UCB Pharma GmbH. 2014. Cimzia® 200 mg Injektionslösung. Stand: Oktober 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [116] Walsh, J. A., McFadden, M. L., Morgan, M. D., et al. 2014. Work productivity loss and fatigue in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*, 41, 1670-4.
- [117] Wilson, F. C., Icen, M., Crowson, C. S., et al. 2009. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis and rheumatism*, 61, 233-9.
- [118] 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].
- [119] Wittkowski, K. M., Leonardi, C., Gottlieb, A., et al. 2011. Clinical symptoms of skin, nails, and joints manifest independently in patients with concomitant psoriasis and psoriatic arthritis. *PloS one*, 6, e20279.
- [120] Wong, K., Gladman, D. D., Husted, J., et al. 1997. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis and rheumatism*, 40, 1868-72.
- [121] Yellen, S. B., Cella, D. F., Webster, K., et al. 1997. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *Journal of pain and symptom management*, 13, 63-74.
- [122] Zhu, T. Y., Li, E. K. & Tam, L. S. 2012. Cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis. *International journal of rheumatology*, 2012, 714321.
- [123] Zink, A., Thiele, K., Huscher, D., et al. 2006. Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*, 33, 86-90.

### 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 aktiver Psoriasis-Arthritis, deren Ansprechen auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend gewesen ist oder die gegenüber einer DMARD-Therapie Unverträglichkeiten aufweisen“ hat der G-BA die Behandlung mit Adalimumab, Etanercept, Infliximab oder Golimumab ggf. in Kombination mit MTX festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).

Da die Zielpopulation der relevanten Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht, wird in den nachfolgenden Abschnitten 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 3-15 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 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Apremilast (Otezla®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (allein oder in Kombination mit DMARD)	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 <sup>1</sup>  Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	729	1 Tag (Tag 1: 1x täglich, ab Tag 2: 2x täglich)
<b>Apremilast<sup>2</sup> (Otezla®)</b> als Kombinations- therapie mit <b>MTX<sup>3</sup> (MTX Hexal®)</b>	<b>Apremilast:</b> Siehe oben	<b>Apremilast:</b> Siehe oben	729	1 Tag (siehe oben)
	<b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	<b>MTX:</b> Initialdosis: Einmalige orale Testdosis von 2,5-5 mg <sup>4</sup> Nach 1 Woche: Fortführung mit ca. 7,5 mg. Die Dosis wird schrittweise (in Schritten von 5-7,5 mg pro Woche) gesteigert, sollte aber eine maximale Wochendosis von 30 mg nicht überschreiten. <sup>5</sup>  Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	52	1 Tag
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Adalimumab (Humira®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben.	Subkutane Injektion von 40 mg alle 2 Wochen  Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	26	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)
<b>Etanercept (Enbrel®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist.	Subkutane Injektion von 50 mg 1x pro Woche <u>oder</u> 25 mg 2x pro Woche  Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	52 <u>oder</u> 104	1 Tag
<b>Infliximab<sup>6</sup> (Remicade®)</b> als Kombinations- therapie mit <b>MTX<sup>3</sup> (MTX Hexal®)</b>	<b>Infliximab:</b> Erwachsene Patienten mit aktiver und fortschreitender Psoriasis-Arthritis, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. (In Kombination mit MTX oder als Monotherapie)	<b>Infliximab:</b> 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	1 Tag
	<b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	<b>MTX:</b> Initialdosis: Einmalige orale Testdosis von 2,5-5 mg <sup>4</sup> Nach 1 Woche: Fortführung mit ca. 7,5 mg. Die Dosis wird schrittweise (in Schritten von 5-7,5 mg pro Woche) gesteigert, sollte aber eine maximale Wochendosis von 30 mg nicht überschreiten. <sup>5</sup>  Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	52	1 Tag
<b>Golimumab (Simponi®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und fortschreitender Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. (In Kombination mit MTX oder als Monotherapie)	Subkutane Injektion von 50 mg 1x im Monat <sup>7</sup>  Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	12	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)
Golimumab (Simponi®) als Kombinations- therapie mit MTX <sup>3</sup> (MTX Hexal®)	<b>Golimumab:</b> Siehe oben	<b>Golimumab:</b> Siehe oben	12	1 Tag
	<b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	<b>MTX:</b> Initialdosis: Einmalige orale Testdosis von 2,5-5 mg <sup>4</sup> Nach 1 Woche: Fortführung mit ca. 7,5 mg. Die Dosis wird schrittweise (in Schritten von 5-7,5 mg pro Woche) gesteigert, sollte aber eine maximale Wochendosis von 30 mg nicht überschreiten. <sup>5</sup> Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	52	1 Tag

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.

AM: ante meridiem, entspricht gemäß Fachinformation morgens

PM: post meridiem, entspricht gemäß Fachinformation abends

DMARD: Disease-modifying anti-rheumatic drug (Krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel)

MTX: Methotrexat

<sup>1</sup> 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).

<sup>2</sup> Apremilast kann in Kombination mit DMARD gegeben werden. Für das hier vorliegende Dossier wird auf Basis von Therapieempfehlungen und Wirtschaftlichkeitsaspekten nur das DMARD MTX für die Kostenkalkulation herangezogen (siehe detailliertere Erläuterungen im Text).

<sup>3</sup> MTX kann alternativ auch als subkutane oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Im vorliegenden Dossier wird als Kombinationspartner von Apremilast, Infliximab und Golimumab jedoch nur die orale Applikationsform vom Anbieter Hexal (MTX Hexal® Tabletten) als das für die Behandlungsdauer zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Präparat mit Festbetragsregelung dargestellt (siehe detaillierte Erläuterungen im Text).

<sup>4</sup> Die Initialdosis von MTX bezieht sich laut Fachinformation MTX Hexal® Tabletten auf einen durchschnittlichen Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht.

<sup>5</sup> Im Abschnitt 3.3 dieses Dokuments wird mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Dosis von 25 mg MTX gerechnet (siehe detaillierte Erläuterungen im Text).

<sup>6</sup> Infliximab sollte in Kombination mit MTX verabreicht werden. Es ist dennoch auch als Monotherapie indiziert, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber MTX vorliegt oder für Patienten, bei denen MTX kontraindiziert ist. Da dies nicht den Regelfall darstellt, wird die Monotherapie daher im vorliegenden Dossier nicht weiter berücksichtigt (siehe detailliertere Erläuterungen im Text).

<sup>7</sup> Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg subkutan einmal monatlich abzuwägen. Für das hier vorliegende Dossier findet diese abweichende Dosierung keine Berücksichtigung (siehe detaillierte Erläuterungen im Text).

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Tabelle 3-15 ist der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr sowie die Behandlungsdauer je Behandlung mit Apremilast und mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Indikation Psoriasis-Arthritis dargestellt. Im Folgenden werden die Angaben näher erläutert.

### **Apremilast (als Monotherapie)**

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Apremilast stammen aus der Fachinformation zu Apremilast (Otezla<sup>®</sup>) (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, 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 2,8% bzw. 2,7% 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). Da die Psoriasis-Arthritis eine mit der Psoriasis assoziierte entzündliche Arthropathie ist, die sich im Laufe der Psoriasis-Erkrankung häufig entwickelt, kann diese Aussage auch auf Patienten mit Psoriasis-Arthritis übertragen werden. In keiner dieser Studien werden Angaben zum Schweregrad der Nierenfunktionsstörung gemacht, so dass davon auszugehen ist, dass nicht alle in diesen Studien erfassten Patienten unter einer schweren Form der Nierenerkrankung litten und so der Anteil der Psoriasis-Arthritis-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.

### **Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Apremilast ist allein oder in Kombination mit DMARD zugelassen (Celgene Europe Limited, 2015). Gemäß der Fachinformation von Apremilast „waren die Ansprechraten in der mit

Apremilast behandelten Gruppe bei Patienten mit bzw. ohne Begleittherapie mit DMARD, einschließlich MTX, vergleichbar“, so dass eine Behandlung mit Apremilast in der Indikation Psoriasis-Arthritis ohne DMARD möglich ist und angestrebt werden kann.

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Apremilast in der Kombinationstherapie entsprechen den Angaben im Abschnitt „Apremilast (als Monotherapie)“. Als DMARD-Kombinationspartner für Apremilast kommen grundsätzlich MTX, Leflunomid und Natriumaurothiomalat infrage, da dies diejenigen DMARD sind, die in Deutschland eine Zulassung für die Indikation der Psoriasis-Arthritis besitzen. Gemäß der europäischen Therapieempfehlung EULAR wird MTX als erste Wahl für eine DMARD-Therapie bei der Psoriasis-Arthritis empfohlen (Gossec et al., 2012), so dass davon auszugehen ist, dass größtenteils MTX in der Begleittherapie zum Einsatz kommt. Dies bestätigen auch die Daten der in dieser Indikation durchgeführten Zulassungsstudien von Apremilast (CC-10004-PSA-002, -003 und -004). Eine gepoolte Analyse über diese drei Studien ergab, dass 81,9% der Patienten, die mit Apremilast (30 mg zweimal täglich) in Kombination mit einem DMARD behandelt wurden, das DMARD MTX erhalten haben (Celgene GmbH, 2014a).

Bei Betrachtung der GKV-Kosten handelt es sich bei MTX zudem um den wirtschaftlichsten Kombinationspartner für Apremilast. Die GKV-Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis bzw. Festbetrag 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 Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU). Für MTX ergeben sich nach dieser Vorgehensweise und unter Berücksichtigung des bestehenden Festbetrags GKV-Kosten von 95,20 € pro Packung (als Summe aus den Dosierungen 15 mg und 10 mg) und von 161,84 € pro Patient pro Jahr (detaillierte Berechnung siehe Abschnitt 3.3.3 und 3.3.5).

Bei einer alternativen Kombinationstherapie mit dem festbetragsregulierten DMARD Leflunomid resultieren bei gleicher Vorgehensweise GKV-Kosten von 407,69 € pro Packung (Festbetrag für Leflunomid 20 mg, 100 Stück, abzüglich fixem Apothekenabschlag: 409,46 € - 1,77 € = 407,69 € siehe (LAUER-FISCHER GmbH, 2015)) und von 1.549,22 € pro Patient pro Jahr gemäß dem Dosierungsschema für die Indikation Psoriasis-Arthritis in der Fachinformation (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2014) (Jahresdurchschnittsverbrauch: 7.540 mg bei einer initialen Dosis von 100 mg über 3 Tage (300 mg) und einer täglichen Gabe von 20 mg an den restlichen 362 Tagen des Jahres (362x 20 mg = 7.240 mg); Anzahl Packungen pro Jahr: 7.540 mg / (20 mg \* 100 Stück) = 3,8 Packungen; Kosten pro Jahr: 3,8x 407,69 € = 1.549,22 €).

Bei Natriumaurothiomalat ergeben sich GKV-Kosten von 241,78 € pro Packung (Apothekenabgabepreis von z. B. Tauredon® 50 mg, 10 Stück, von Takeda mit der Pharmazentralnummer (PZN) 03368893, abzüglich fixem Apothekenabschlag und Herstellerabschlag: 257,18 € - 1,77 € - 13,63 € = 241,78 € Herstellerabschlag: 0,07 x 194,73 € = 13,63 € siehe (LAUER-FISCHER GmbH, 2015)) und von 676,98 € pro Patient

pro Jahr gemäß den Dosierungsschema für die Indikation Psoriasis-Arthritis in der Fachinformation (Takeda GmbH, 2012) (Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.390 mg bei einer initialen Dosierung von 10-50 mg in den ersten 4 Wochen (1. Woche: 2x 10mg, 2. Woche: 1x 10mg + 1x 20mg, 3. Woche: 2x 20mg, 4. Woche: 2x 50mg = 190 mg) und einer folgenden Dosierung von 50 mg alle 2 Wochen (1.200 mg); Anzahl Packungen pro Jahr: 1.390 mg / (50 mg \* 10 Stück) = 2,8 Packungen; Kosten pro Jahr: 2,8x 241,78 € = 676,98 €).

Da die GKV-Kosten von MTX entsprechend niedriger sind und MTX - wie oben beschrieben - überwiegend als DMARD in der Psoriasis-Arthritis eingesetzt wird, wird im hier vorliegenden Dossier die Kombinationstherapie von Apremilast ausschließlich mit MTX dargestellt.

MTX kann in der Therapie der Psoriasis-Arthritis sowohl subkutan als auch oral angewendet werden, wobei nach Aussage von Rheumatologen die subkutane Applikation primär zur akuten Behandlung bei Therapiebeginn, die orale Darreichungsform hingegen vorwiegend für die dauerhafte Behandlung insbesondere in der Kombinationstherapie dieser chronischen Erkrankung eingesetzt wird. Zudem unterliegen die Tabletten für die orale Einnahme der Festbetragsregelung und stellen für die Behandlungsdauer die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Applikationsform dar, so dass in diesem Dossier ausschließlich die Kosten für eine MTX-Therapie mit Tabletten dargestellt werden (siehe oben). MTX Tabletten werden als generisches Präparat von zahlreichen Herstellern angeboten. Aufgrund der Festbetragsregelung spielt die Auswahl des Anbieters für die Kostenberechnung keine Rolle. So stammen die folgenden Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von MTX aus der Fachinformation von MTX Hexal<sup>®</sup> Tabletten (Hexal AG, 2014). Für die Auswahl von Hexal als Anbieter der MTX Tabletten spricht die weiter unten beschriebene größte Vielfalt an verfügbaren Wirkstärken.

Laut Fachinformation müssen die Patienten beim Einsatz von MTX Hexal<sup>®</sup> Tabletten ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass MTX nur einmal wöchentlich verabreicht werden darf. Es empfiehlt sich zudem, einen bestimmten, geeigneten Wochentag als Tag der Einnahme festzulegen (Hexal AG, 2014). Eine einmal wöchentliche Gabe an einem speziellen Wochentag bedeutet 52 Behandlungen à 1 Tag pro Jahr. Laut Fachinformation von MTX Hexal<sup>®</sup> Tabletten wird in der Psoriasis-Arthritis eine einmalige oral eingenommene Testdosis von 2,5-5 mg zur Abschätzung der Toxizität empfohlen. Diese empfohlene Initialdosis bezieht sich auf einen durchschnittlichen Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht. Bei unveränderten Laborwerten eine Woche später wird die Therapie mit ca. 7,5 mg MTX fortgeführt. Die Dosis wird unter Überwachung der Laborwerte schrittweise (in Schritten von 5-7,5 mg pro Woche) gesteigert, sollte aber im Allgemeinen eine Wochendosis von 30 mg MTX nicht überschreiten. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosierung schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden. Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Ein Ansprechen auf die Therapie kann im Allgemeinen nach ca. 2-6 Wochen erwartet werden. In Abhängigkeit vom Krankheitsbild und von Änderungen der Laborwerte kann die Therapie weitergeführt oder abgesetzt werden (Hexal AG, 2014).

Die Dosierung von MTX ist damit individuell von Patient zu Patient unterschiedlich. Gemäß den Fachinformationen von Apremilast, Infliximab und Golimumab sind in klinischen Studien in der Indikation Psoriasis-Arthritis Dosierungen von maximal 15-25 mg MTX üblich (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b; Celgene Europe Limited, 2015). Die EULAR-Therapieempfehlung nimmt an, dass niedrige MTX-Dosierungen bei Psoriasis-Arthritis-Patienten nicht ausreichen. So weiß man z. B. für Patienten mit rheumatoider Arthritis, dass eine Dosierung von 25 mg MTX pro Woche für die Behandlung besser geeignet ist als niedrigere Dosierungen (Gossec et al., 2012). Da der Kostenunterschied zwischen der in der Fachinformation empfohlenen Maximaldosis in der Psoriasis-Arthritis (30 mg) und der in den Studien verwendeten Maximaldosis für MTX (25 mg) im Verhältnis gering ist, wird im Folgenden mit der durchschnittlichen wöchentlichen Dosis von 25 mg gerechnet. Aus gleichem Grund wird an dieser Stelle auch darauf verzichtet, mit einer Spanne zu rechnen. Zudem wird die einmalige Testdosis vernachlässigt, da die wöchentliche schrittweise Steigerung der Dosierung bis zum Erreichen eines optimalen Therapieergebnisses sehr patientenindividuell ist.

Wie bereits erwähnt, spielt die Auswahl des Anbieters für die Kostenberechnung bei MTX aufgrund der Festbetragsregelung keine Rolle. Hexal bietet jedoch als einziger Hersteller die Wirkstärke 15 mg in Ergänzung zu den sonst üblichen Wirkstärken von 2,5 bis 10 mg an, so dass die wirtschaftlichste Dosierung mit 2 Tabletten (1x 10 mg und 1x 15 mg) zur Erreichung der maximalen Wochendosis von 25 mg möglich ist. Für die alternative Einnahme von 3 Tabletten (1x 10 mg und 2x 7,5 mg) wurden höhere GKV-Kosten berechnet. Die erläuterte Auswahl von MTX Hexal<sup>®</sup> Tabletten als Kombinationspartner von Apremilast findet auch Anwendung für die im Folgenden beschriebenen Kombinationstherapien von Infliximab + MTX und Golimumab + MTX.

Bei MTX handelt es sich um eine kontinuierliche, wöchentliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist.

Anmerkung: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 80$  ml/min) sollte die MTX-Dosis reduziert werden (Hexal AG, 2014). Wie bereits bei Apremilast erläutert, handelt es sich hierbei um eine spezielle Patientengruppe, die zudem einen geringen Anteil an der Zielpopulation hat und daher nicht separat dargestellt wird.

### **Adalimumab (als Monotherapie)**

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Adalimumab stammen aus der Fachinformation zu Humira<sup>®</sup> (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 Dosis für erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt 40 mg Adalimumab jede zweite Woche. Infolgedessen erhält der Patient 26 Behandlungen à 1 Tag im Jahr (Kalenderwoche (KW) 1-3-5-7-9-11-13-15-17-19-21-23-25-27-29-31-33-35-37-39-41-43-45-47-49-51). Bei Adalimumab handelt es sich um eine kontinuierliche, 2-

wöchentliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist. Bei Patienten, die 12 Wochen lang nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte jedoch eine Weiterbehandlung nochmals sorgfältig überdacht werden. Adalimumab ist nur für die Monotherapie indiziert.

### **Etanercept (als Monotherapie)**

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Etanercept stammen aus der Fachinformation zu Enbrel<sup>®</sup> (Pfizer Pharma GmbH, 2014a; Pfizer Pharma GmbH, 2014b). Etanercept wird als subkutane Injektion verabreicht.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 50 mg Etanercept oder zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept. Infolgedessen erhält der Patient 52 oder 104 Behandlungen à 1 Tag pro Jahr. Gemäß Fachinformation wird Etanercept kontinuierlich wöchentlich und ohne zeitliche Beschränkung verabreicht. Etanercept ist nur für die Monotherapie indiziert.

### **Infliximab (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Infliximab stammen aus der Fachinformation zu Remicade<sup>®</sup> (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a). 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).

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 Psoriasis-Arthritis-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/m<sup>2</sup>) haben (Augustin et al., 2014). Das Gewicht der Patienten mit Psoriasis-Arthritis ist ähnlich, was die ebenfalls in Abschnitt 3.2.3 näher erläuterte Publikation Radtke et al. bestätigt, die auf der Studie PsoHealth 2 aus dem Jahre 2007 mit 2.009 Patienten basiert (Radtke et al., 2009). Der durchschnittliche BMI der Psoriasis-Arthritis-Patienten lag hier bei 27,9 kg/m<sup>2</sup>, was bei einer 1,75 m großen Person einem Gewicht von etwa 85 kg entspricht. Für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis-Patienten mit Infliximab wird daher in den folgenden Abschnitten ein durchschnittliches Körpergewicht von 85 kg angenommen.

Infliximab sollte in Kombination mit MTX verabreicht werden (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a). Es ist dennoch auch als Monotherapie indiziert, wenn eine Unverträglichkeit

gegenüber MTX vorliegt oder für Patienten, bei denen MTX kontraindiziert ist. Da dies nicht als Regelfall betrachtet wird, wird die Monotherapie im vorliegenden Dossier nicht weiter berücksichtigt.

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von MTX stammen aus der Fachinformation zu MTX Hexal<sup>®</sup> Tabletten (Hexal AG, 2014) und können dem Abschnitt „Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)“ entnommen werden. Sowohl bei Infliximab als auch bei MTX handelt es sich um eine kontinuierliche 2-monatliche bzw. wöchentliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist.

### **Golimumab (als Monotherapie)**

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Golimumab stammen aus der Fachinformation zu Simponi<sup>®</sup> (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b). Golimumab ist subkutan zu injizieren. Nach einer ordnungsgemäßen Schulung in subkutaner Injektionstechnik können sich die Patienten Golimumab selbst injizieren, wenn der Arzt dies für angemessen erachtet (falls erforderlich, mit ärztlicher Überwachung).

In der Psoriasis-Arthritis werden einmal im Monat 50 mg Golimumab verabreicht, und zwar jeweils am selben Tag des Monats. Infolgedessen erhält der Patient 12 Behandlungen à 1 Tag pro Jahr. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg Golimumab einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Arzneimittelwirkungen unter der 100 mg-Dosis im Vergleich zur 50 mg-Dosis zu berücksichtigen ist. Unter der Annahme eines durchschnittlichen Körpergewichts der Psoriasis-Arthritis-Patienten von 85 kg (siehe Abschnitt „Infliximab (als Kombinationstherapie mit MTX)“), findet diese abweichende Dosierung von 100 mg für das hier vorliegende Dossier keine Berücksichtigung. Bei Golimumab handelt es sich um eine kontinuierliche, monatliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist.

### **Golimumab (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Golimumab kann gemäß den Angaben in der Fachinformation sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit MTX gegeben werden (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b). Daher wird in diesem Dossier sowohl die Monotherapie als auch die Kombinationstherapie von Golimumab + MTX betrachtet.

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Golimumab in der Kombinationstherapie entsprechen den Angaben im Abschnitt „Golimumab (als Monotherapie)“. Für den Einsatz von MTX in Kombination mit Golimumab gelten die gleichen Annahmen wie in der Kombinationstherapie mit Apremilast, d. h. die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von MTX stammen aus der Fachinformation zu MTX Hexal<sup>®</sup> Tabletten (Hexal AG, 2014) und können dem Abschnitt „Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)“ entnommen werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b>Apremilast (Otezla®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Allein oder in Kombination mit DMARD)	Titrationphase 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
<b>Apremilast (Otezla®)</b> als Kombinations- therapie mit <b>MTX<sup>1</sup></b> <b>(MTX Hexal®)</b>	<b>Apremilast:</b> Siehe Apremilast als Monotherapie  <b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.		52
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Adalimumab (Humira®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben.	Subkutane Injektion von 40 mg alle 2 Wochen  Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	26

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Etanercept (Enbrel®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist.	Subkutane Injektion von 50 mg 1x pro Woche <u>oder</u> 25 mg 2x pro Woche  Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	52 <u>oder</u> 104
<b>Infliximab (Remicade®)</b> als Kombinations- therapie mit <b>MTX<sup>1</sup></b> ( <b>MTX Hexal®</b> )	<b>Infliximab:</b> Erwachsene Patienten mit aktiver und fortschreitender Psoriasis-Arthritis, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheits-modifizierende antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. (In Kombination mit MTX oder als Monotherapie)	<b>Infliximab:</b> 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
	<b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	<b>MTX:</b> Initialdosis: Einmalige orale Testdosis von 2,5-5 mg Nach 1 Woche: Fortführung mit ca. 7,5 mg. Die Dosis wird schrittweise (in Schritten von 5-7,5 mg pro Woche) gesteigert, sollte aber eine maximale Wochendosis von 30 mg nicht überschreiten. <sup>2</sup>  Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	52
<b>Golimumab (Simponi®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und fortschreitender Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheits-modifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. (In Kombination mit MTX oder als Monotherapie)	Subkutane Injektion von 50 mg 1x im Monat <sup>3</sup>  Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Golimumab (Simponi®)</b> als Kombinations- therapie mit <b>MTX<sup>1</sup></b> <b>(MTX Hexal®)</b>	<b>Golimumab:</b> Siehe Golimumab als Monotherapie		
	<b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	<b>MTX:</b> Initialdosis: Einmalige orale Testdosis von 2,5-5 mg Nach 1 Woche: Fortführung mit ca. 7,5 mg. Die Dosis wird schrittweise (in Schritten von 5-7,5 mg pro Woche) gesteigert, sollte aber eine maximale Wochendosis von 30 mg nicht überschreiten. <sup>2</sup> Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	52
<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  DMARD: Disease-modifying anti-rheumatic drug (krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel)  MTX: Methotrexat</p> <p><sup>1</sup> MTX kann alternativ auch als subkutane oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Im vorliegenden Dossier wird als Kombinationspartner von Apremilast, Infliximab und Golimumab jedoch nur die orale Applikationsform vom Anbieter Hexal (MTX Hexal® Tabletten) als das für die Behandlungsdauer zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Präparat mit Festbetragsregelung dargestellt (siehe detaillierte Erläuterungen im Text).</p> <p><sup>2</sup> Im Abschnitt 3.3 dieses Dokuments wird mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Dosis von 25 mg MTX gerechnet (siehe detaillierte Erläuterungen im Abschnitt 3.3.1).</p> <p><sup>3</sup> Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg subkutan einmal monatlich abzuwägen. Für das hier vorliegende Dossier findet diese abweichende Dosierung keine Berücksichtigung (siehe detaillierte Erläuterungen im Abschnitt 3.3.1).</p>			

In Tabelle 3-16 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 Psoriasis-Arthritis dargestellt. Im Folgenden werden die Angaben näher erläutert.

### **Apremilast (als Monotherapie)**

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 einer Behandlung am ersten Tag und 2 Behandlungen an den restlichen 364 Tagen des Jahres, d. h. es ergeben sich 365 Behandlungstage im Jahr (Celgene Europe Limited, 2015).

**Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Die jährlichen Behandlungstage von Apremilast in der Kombinationstherapie entsprechen den Angaben im Abschnitt „Apremilast (als Monotherapie)“. Die jährlichen Behandlungstage von MTX ergeben sich durch die Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. eine Behandlung à 1 Tag pro Woche. Es ergeben sich damit 52 Behandlungstage pro Jahr (Hexal AG, 2014).

**Adalimumab (als Monotherapie)**

Die jährlichen Behandlungstage ergeben sich durch die Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. eine Behandlung alle zwei Wochen (Abbvie GmbH & Co KG, 2014). 26 Behandlungen à 1 Tag entsprechen 26 Behandlungstagen pro Jahr.

**Etanercept (als Monotherapie)**

Die jährlichen Behandlungstage ergeben sich durch die Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. eine Behandlung à 1 Tag einmal wöchentlich (50 mg Etanercept) oder eine Behandlung à 1 Tag zweimal wöchentlich (25 mg Etanercept) (Pfizer Pharma GmbH, 2014a; Pfizer Pharma GmbH, 2014b). Dadurch ergeben sich 52 bzw. 104 Behandlungstage pro Jahr.

**Infliximab (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Die jährlichen Behandlungstage ergeben sich durch die Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. 3 Behandlungen à 1 Tag in der Induktionsphase und anschließend eine Behandlung alle 8 Wochen, d. h. 5 Behandlungen à 1 Tag in der Erhaltungsphase (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a). Über ein Jahr ergeben sich damit 8 Behandlungen à 1 Tag und damit 8 Behandlungstage pro Jahr. Die jährlichen Behandlungstage von MTX ergeben sich durch die Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. eine Behandlung à 1 Tag pro Woche. Es ergeben sich damit 52 Behandlungstage pro Jahr (Hexal AG, 2014).

**Golimumab (als Monotherapie)**

Die jährlichen Behandlungstage ergeben sich durch die Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. eine Behandlung à 1 Tag pro Monat. Dadurch ergeben sich 12 Behandlungstage pro Jahr (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b).

**Golimumab (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Die jährlichen Behandlungstage von Golimumab in der Kombinationstherapie entsprechen den Angaben im Abschnitt „Golimumab (als Monotherapie)“. Die jährlichen Behandlungstage von MTX ergeben sich durch die Empfehlungen in der Fachinformation, d. h. eine Behandlung à 1 Tag pro Woche. Es ergeben sich damit 52 Behandlungstage pro Jahr (Hexal AG, 2014).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Apremilast (Otezla®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. (Allein oder in Kombination mit DMARD)	365	Titrationphase: 10 mg – 30 mg Erhaltungsphase: 30 mg	21.750 mg (DDD: 59,59 mg)
<b>Apremilast (Otezla®)</b> als Kombinationstherapie mit <b>MTX (MTX Hexal®)</b>	<b>Apremilast:</b> Siehe Apremilast als Monotherapie			
	<b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	52	25 mg <sup>1</sup>	1.300 mg (DDD: 3,56 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)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Adalimumab (Humira®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben.	26	40 mg	1.040 mg (DDD: 2,85 mg)
<b>Etanercept (Enbrel®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist.	52 <u>oder</u> 104	50 mg <u>oder</u> 25 mg	2.600 mg (DDD: 7,12 mg)
<b>Infliximab (Remicade®)</b> als Kombinations- therapie mit <b>MTX (MTX Hexal®)</b>	<b>Infliximab:</b> Erwachsene Patienten mit aktiver und fortschreitender Psoriasis-Arthritis, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. (In Kombination mit MTX oder als Monotherapie)	8	5 mg/kg Ø Körpergewicht von 85 kg in der Zielpopulation: 425 mg	3.400 mg (DDD: 9,32 mg)
	<b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	52	25 mg <sup>1</sup>	1.300 mg (DDD: 3,56 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Golimumab (Simponi®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und fortschreitender Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheits-modifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. (In Kombination mit MTX oder als Monotherapie)	12	50 mg <sup>2</sup>	600 mg (DDD: 1,64 mg)
<b>Golimumab (Simponi®)</b> als Kombinations-therapie mit <b>MTX (MTX Hexal®)</b>	<b>Golimumab:</b> Siehe Golimumab als Monotherapie			
	<b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	52	25 mg <sup>1</sup>	1.300 mg (DDD: 3,56 mg)
DDD: Defined Daily Dose gemäß Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (ATC)-Index				
<sup>1</sup> Im Abschnitt 3.3 dieses Dokuments wird mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Dosis von 25 mg MTX gerechnet (siehe detaillierte Erläuterungen im Abschnitt 3.3.1).				
<sup>2</sup> Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg subkutan einmal monatlich abzuwägen. Für das hier vorliegende Dossier findet diese abweichende Dosierung keine Berücksichtigung (siehe detaillierte Erläuterungen im Abschnitt 3.3.1).				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 3-17 ist der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von Apremilast sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Indikation Psoriasis-Arthritis dargestellt. Die Angaben werden im Folgenden erläutert.

### **Apremilast (als Monotherapie)**

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 Psoriasis-Arthritis 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 ergibt sich damit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21.750 mg und eine DDD von 59,59 mg pro Tag.

### **Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch und die DDD von Apremilast in der Kombinationstherapie entsprechen den Angaben im Abschnitt „Apremilast (als Monotherapie)“. Der Kombinationspartner MTX wird in der amtlichen deutschen Fassung des ATC-Index mit dem ATC-Code L04AX03 und einer DDD von 2,5 mg geführt (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO), 2015), was einer wöchentlichen Dosis von 17,5 mg entspricht. Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 erläutert, wird in diesem Dossier eine durchschnittliche wöchentliche Dosierung von MTX von 25 mg angenommen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.300 mg, der sich auf Basis einer wöchentlichen Gabe von durchschnittlich 25 mg ergibt, dividiert durch 365 Tage, resultiert in einer DDD von 3,56 mg.

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

Jahresdurchschnittsverbrauch:	52x 25 mg = 1.300 mg
Berechnung DDD:	1.300 mg / 365 Tage = 3,56 mg

Insgesamt ergibt sich damit ein Jahresdurchschnittsverbrauch der Kombinationstherapie Apremilast + MTX von 21.750 mg Apremilast und 1.300 mg MTX und eine DDD von 59,59 mg Apremilast und 3,56 mg MTX pro Tag.

### **Adalimumab (als Monotherapie)**

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 eines identischen Dosierungsschemas auf die Indikation Psoriasis-Arthritis übertragen. Aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.040 mg, der sich aus der Fachinformation (Abbvie GmbH & Co KG, 2014) für die Indikation Psoriasis-Arthritis ergibt, dividiert durch 365 Tage, errechnet sich eine DDD von 2,85 mg.

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

Jahresdurchschnittsverbrauch:  $26 \times 40 \text{ mg} = 1.040 \text{ mg}$

Berechnung DDD:  $1.040 \text{ mg} / 365 \text{ Tage} = 2,85 \text{ mg}$

Insgesamt ergibt sich damit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.040 mg und eine DDD von 2,85 mg pro Tag.

### **Etanercept (als Monotherapie)**

In der amtlichen deutschen Fassung des ATC-Index wird Etanercept mit dem ATC-Code L04AB01 und einer DDD von 7 mg geführt (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2015). Die DDD bezieht sich auf die Dosierung in der Hauptindikation der rheumatoiden Arthritis und lässt sich aufgrund eines identischen Dosierungsschemas auf die Indikation Psoriasis-Arthritis übertragen. Aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.600 mg, der sich aus der Fachinformation (Pfizer Pharma GmbH, 2014a) für die Indikation Psoriasis-Arthritis ergibt (d. h. eine Dosis von 50 mg einmal wöchentlich oder 25 mg zweimal wöchentlich), dividiert durch 365 Tage, resultiert eine DDD von 7,12 mg.

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

Jahresdurchschnittsverbrauch:  $52 \times 50 \text{ mg} = 2.600 \text{ mg}$  oder  
 $104 \times 25 \text{ mg} = 2.600 \text{ mg}$

Berechnung DDD:  $2.600 \text{ mg} / 365 \text{ Tage} = 7,12 \text{ mg}$

Insgesamt ergibt sich damit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.600 mg und eine DDD von 7,12 mg pro Tag.

**Infliximab (als Kombinationstherapie mit MTX)**

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 Psoriasis-Arthritis) nicht auf die Indikation Psoriasis-Arthritis übertragen. Unter Berücksichtigung des in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen höheren durchschnittlichen Körpergewichts der Psoriasis-Arthritis-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, 2014a) unter Berücksichtigung der Induktionsphase für die Indikation Psoriasis-Arthritis 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 Psoriasis-Arthritis lässt sich wie folgt berechnen:

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

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

Der Jahresdurchschnittsverbrauch und die DDD von MTX in der Kombinationstherapie mit Infliximab entsprechen den Angaben im Abschnitt „Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)“. Insgesamt ergibt sich damit ein Jahresdurchschnittsverbrauch der Kombinationstherapie Infliximab + MTX von 3.400 mg Infliximab und 1.300 mg MTX und eine DDD von 9,32 mg Infliximab und 3,56 mg MTX pro Tag.

**Golimumab (als Monotherapie)**

In der amtlichen deutschen Fassung des ATC-Index wird Golimumab mit dem ATC-Code L04AB06 und einer DDD von 1,66 mg geführt (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2015). Die DDD bezieht sich auf eine empfohlene Dosierung von 50 mg einmal im Monat, welches dem Dosierungsschema für die Indikation Psoriasis-Arthritis entspricht. Aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch von 600 mg, der sich aus den Angaben in der Fachinformation (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b) für die Indikation Psoriasis-Arthritis ergibt, dividiert durch 365 Tage, errechnet sich eine DDD von 1,64 mg.

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

Jahresdurchschnittsverbrauch:  $12 \times 50 \text{ mg} = 600 \text{ mg}$

Berechnung DDD:  $600 \text{ mg} / 365 \text{ Tage} = 1,64 \text{ mg}$

Insgesamt ergibt sich damit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 600 mg und eine DDD von 1,64 mg pro Tag.

### **Golimumab (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch und die DDD von Golimumab in der Kombinationstherapie mit MTX entsprechen den Angaben im Abschnitt „Golimumab (als Monotherapie)“. Die Angaben zu MTX in der Kombinationstherapie finden sich im Abschnitt „Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)“. Insgesamt ergibt sich damit ein Jahresdurchschnittsverbrauch der Kombinationstherapie Golimumab + MTX von 600 mg Golimumab und 1.300 mg MTX und eine DDD von 1,64 mg Golimumab und 3,56 mg MTX pro Tag.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Apremilast (Otezla®)</b> als Monotherapie	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
<b>Apremilast (Otezla®)</b> als Kombinations- therapie mit <b>MTX (MTX Hexal®)</b>	<b>Apremilast:</b> Siehe Apremilast als Monotherapie			
	<b>MTX:</b> MTX Hexal® 15 mg, 30 Tabletten, N3	PZN 04946659	57,45 <sup>1</sup>	55,68
	<b>MTX:</b> MTX Hexal® 10 mg, 30 Tabletten, N3	PZN 04939139	41,29 <sup>1</sup>	39,52
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Adalimumab (Humira®)</b> als Monotherapie	Humira® 40 mg, Injektions- lösung im vorgefüllten Pen / in Fertigspritze, 6 Stück, N3	PZN 00281795 / PZN 01248038	5.231,36	4.934,10
<b>Etanercept (Enbrel®)</b> als Monotherapie	Enbrel® 25 mg, Injektionslösung in einer Fertigspritze / Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 24 Stück, N3	PZN 04780302 / PZN 03753295	5.231,36	4.934,10
	Enbrel® 50 mg, Injektionslösung in einer Fertigspritze / in einem Fertigpen (MYCLIC), 12 Stück, N3	PZN 04492425 / PZN 09008256	5.231,36	4.934,10
<b>Infliximab (Remicade®)</b> als Kombinations- therapie mit <b>MTX (MTX Hexal®)</b>	<b>Infliximab:</b> Remicade® 100 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stück, N2	PZN 00072181	4.674,97	4.357,70
	<b>MTX:</b> MTX Hexal® 15 mg, 30 Tabletten, N3	PZN 04946659	57,45 <sup>1</sup>	55,68
	<b>MTX:</b> MTX Hexal® 10 mg, 30 Tabletten, N3	PZN 04939139	41,29 <sup>1</sup>	39,52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Golimumab (Simponi®)</b> als Monotherapie	Golimumab® 50 mg, Injektionslösung in einer Fertigspritze / in vorgefülltem Injektor, 3 Stück, N2	PZN 03297733 / PZN 03297905	5.308,97	5.007,28
<b>Golimumab (Simponi®)</b> als Kombinations- therapie mit <b>MTX (MTX Hexal®)</b>	<b>Golimumab:</b> Siehe Golimumab als Monotherapie			
	<b>MTX:</b> MTX Hexal® 15 mg, 30 Tabletten, N3	PZN 04946659	57,45 <sup>1</sup>	55,68
	<b>MTX:</b> MTX Hexal® 10 mg, 30 Tabletten, N3	PZN 04939139	41,29 <sup>1</sup>	39,52
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; PZN: Pharmazentralnummer Arzneimittelpreise: LAUER-Taxe mit Stand vom 01.01.2015 (LAUER-FISCHER GmbH, 2015) <sup>1</sup> Da es sich bei MTX Tabletten um ein Festbetragsarzneimittel handelt, wurden für die beiden herangezogenen Wirkstärken die jeweiligen Festbeträge mit Stand der LAUER-Taxe vom 01.01.2015 verwendet.				

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

In Tabelle 3-18 sind die Apothekenabgabepreise und die GKV-Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für Apremilast sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien angegeben. Sofern Festbeträge vorhanden waren, wurden diese verwendet. Ansonsten 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 3-18 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 (als Monotherapie)**

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 € (APU: 3.282,23 €) die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße pro Mengeneinheit (hier Stück) dar, auch wenn der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (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):  $677,91 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 36,93 \text{ €} = 639,21 \text{ €}$   
Größte Packung (30 mg, 168 Tabletten):  $4.080,34 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 229,76 \text{ €} = \underline{3.848,81 \text{ €}}$

### **Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Die Kosten pro Apremilast-Packung wurden im Abschnitt „Apremilast (als Monotherapie)“ hergeleitet. Für MTX Tabletten wurden die bestehenden Festbeträge für die Kostenkalkulation herangezogen. Die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße pro Mengeneinheit (hier Stück) auf Basis des Festbetrages stellt im Falle von MTX jeweils die N3 Packungsgröße mit 30 Tabletten in der Wirkstärke 10 mg mit 41,29 € und 15 mg mit 57,45 € dar. Die GKV-Kosten ergeben sich aus dem Festbetrag reduziert um den fixen Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 1,77 € pro Packung.

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

N3 Packungsgröße (10 mg, 30 Tabletten):  $41,29 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = \underline{39,52 \text{ €}}$   
N3 Packungsgröße (15 mg, 30 Tabletten):  $57,45 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = \underline{55,68 \text{ €}}$

### **Adalimumab (als Monotherapie)**

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):  $5.231,36 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 295,49 \text{ €} = \underline{4.934,10 \text{ €}}$

**Etanercept (als Monotherapie)**

Etanercept wird in den Packungsgrößen N1 (4 Stück), N2 (8 Stück) und N3 (24 Stück) in der Wirkstärke 25 mg sowie N2 (4 Stück) und N3 (12 Stück) in der Wirkstärke 50 mg angeboten. Auf Basis des Apothekenabgabepreises ist die Packungsgröße N3 mit 24x 25 mg bzw. mit 12x 50 mg zu 5.231,36 € (APU: 4.221,30 €) die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße je Einheit (hier mg). Da die Preise der N3 Packungsgröße für die Wirkstärken 25 mg und 50 mg identisch sind, wird im Folgenden nur die Wirkstärke 25 mg dargestellt.

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 x 4.221,30 € = 295,49 €).

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

N3 Packungsgröße (25 mg, 24 Stück): 5.231,36 € - 1,77 € - 295,49 € = 4.934,10 €

**Infliximab (als Kombinationstherapie mit MTX)**

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 x 3.767,36 € = 263,72 €). 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 €

Die Kosten pro MTX-Packung wurden im Abschnitt „Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)“ hergeleitet.

**Golimumab (als Monotherapie)**

Golimumab wird in den Packungsgrößen N1 (1 Stück) und N2 (3 Stück) in den Wirkstärken 50 mg und 100 mg angeboten. Wie in Abschnitt 3.3.1 erläutert, wird hier nur die Wirkstärke 50 mg dargestellt. Auf Basis des Apothekenabgabepreises ist die Packungsgröße N2 mit 3x 50 mg zu 5.308,97 € (APU: 4.284,62 €) 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 ( $0,07 \times 4.284,62 \text{ €} = 299,92 \text{ €}$ ).

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

N2 Packungsgröße (50 mg, 3 Stück):  $5.308,97 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 299,92 \text{ €} = \underline{5.007,28 \text{ €}}$

### **Golimumab (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Die Kosten pro Golimumab-Packung wurden im vorherigen Abschnitt „Golimumab (als Monotherapie)“ hergeleitet. Die Kosten pro MTX-Packung wurden im Abschnitt „Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)“ hergeleitet.

### **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 3-19 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Apremilast (Otezla®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. (Allein oder in Kombination mit DMARD)	Initiierung beim Rheumatologen	Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691)	Einmalig	1
			Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700)	Einmalig	1
			Zusatzpauschale rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701)	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
<b>Apremilast (Otezla®)</b> als Kombinations- therapie mit <b>MTX (MTX Hexal®)</b>	<b>Apremilast:</b> Siehe Apremilast als Monotherapie  <b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	Behandlung beim Rheumatologen	Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691)	1 pro Quartal	4
			Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700)	1 pro Quartal	4
			Zusatzpauschale rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701)	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

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	
		Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax (EBM 34220)	Einmalig	1	
		Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211)	Einmalig	1	
		Hepatitis A-Virus (EBM 32780)	Einmalig	1	
		Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)	Einmalig	1	
		Hepatitis C-Virus-RNA (EBM 32823)	Einmalig	1	
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	Einmalig	1	
		Bilirubin gesamt (EBM 32058)	Einmalig	1	
		Albumin (EBM 32435)	Einmalig	1	
		Leberenzyme (AP, GOT, GPT) <sup>1</sup> (EBM 32068, -69, -70)	Einmalig	1	
		Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance (EBM 32197)	Einmalig	1	
		Untersuchungen während der Therapie	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	1 pro Quartal	3
			Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	Wöchentlich, dann monatlich <sup>2</sup>	14
			Albumin (EBM 32435)	Wöchentlich, dann monatlich <sup>2</sup>	14
			Leberenzyme (AP, GOT, GPT) <sup>1</sup> (EBM 32068, -69, -70)	Wöchentlich, dann monatlich <sup>2</sup>	14

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
			Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance (EBM 32197)	Wöchentlich, dann monatlich <sup>2</sup>	14
			Konzentrationsbestimmung eines Arzneimittels (EBM 32055)	Wöchentlich, dann monatlich <sup>2</sup>	14
<b>Adalimumab (Humira®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben.	Behandlung beim Rheumatologen	Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691)	1 pro Quartal	4
			Zusatzpauschale inter-nistische Rheumatologie (EBM 13700)	1 pro Quartal	4
			Zusatzpauschale rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701)	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
			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
<b>Etanercept (Enbrel®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist.	Behandlung beim Rheumatologen	Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691)	1 pro Quartal	4
			Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700)	1 pro Quartal	4
			Zusatzpauschale rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701)	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
			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
<b>Infliximab (Remicade®)</b> als Kombinations- therapie mit <b>MTX (MTX Hexal®)</b>	<b>Infliximab:</b> Erwachsene Patienten mit aktiver und fortschreitender Psoriasis-Arthritis, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheits-modifizierende antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. (In Kombination mit MTX oder als Monotherapie)  <b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	Behandlung beim Rheumatologen	Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691)	1 pro Quartal	4
			Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700)	1 pro Quartal	4
			Zusatzpauschale rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701)	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
			Hepatitis A-Virus (EBM 32780)	Einmalig	1
			Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)	Einmalig	1
			Hepatitis C-Virus-RNA (EBM 32823)	Einmalig	1
			Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	Einmalig	1
			Bilirubin gesamt (EBM 32058)	Einmalig	1
			Albumin (EBM 32435)	Einmalig	1
Leberenzyme (AP, GOT, GPT) <sup>1</sup> (EBM 32068, -69, -70)	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
			Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance (EBM 32197)	Einmalig	1
		Untersuchungen während der Therapie	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	1 pro Quartal	3
			Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	Wöchentlich, dann monatlich <sup>2</sup>	14
			Albumin (EBM 32435)	Wöchentlich, dann monatlich <sup>2</sup>	14
			Leberenzyme (AP, GOT, GPT) <sup>1</sup> (EBM 32068, -69, -70)	Wöchentlich, dann monatlich <sup>2</sup>	14
			Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance (EBM 32197)	Wöchentlich, dann monatlich <sup>2</sup>	14
			Konzentrationsbestimmung eines Arzneimittels (EBM 32055)	Wöchentlich, dann monatlich <sup>2</sup>	14
		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
<b>Golimumab (Simponi®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und fortschreitender Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. (In Kombination mit MTX oder als Mono-therapie)	Behandlung beim Rheumatologen	Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691)	1 pro Quartal	4
			Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700)	1 pro Quartal	4
			Zusatzpauschale rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701)	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
			Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)	Einmalig	1
		<b>Golimumab (Simponi®)</b> als Kombinationstherapie mit <b>MTX (MTX Hexal®)</b>	<b>Golimumab:</b> Siehe Golimumab als Monotherapie <b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	Behandlung beim Rheumatologen	Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691)
Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700)	1 pro Quartal				4
Zusatzpauschale rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701)	1 pro Quartal				4

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	
		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
			Hepatitis A-Virus (EBM 32780)	Einmalig	1
			Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)	Einmalig	1
			Hepatitis C-Virus-RNA (EBM 32823)	Einmalig	1
			Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	Einmalig	1
			Bilirubin gesamt (EBM 32058)	Einmalig	1
			Albumin (EBM 32435)	Einmalig	1
			Leberenzyme (AP, GOT, GPT) <sup>1</sup> (EBM 32068, -69, -70)	Einmalig	1
			Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance (EBM 32197)	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	
		Untersuchungen während der Therapie	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	1 pro Quartal	3
			Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	Wöchentlich, dann monatlich <sup>2</sup>	14
			Albumin (EBM 32435)	Wöchentlich, dann monatlich <sup>2</sup>	14
			Leberenzyme (AP, GOT, GPT) <sup>1</sup> (EBM 32068, -69, -70)	Wöchentlich, dann monatlich <sup>2</sup>	14
			Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance (EBM 32197)	Wöchentlich, dann monatlich <sup>2</sup>	14
			Konzentrationsbestimmung eines Arzneimittels (EBM 32055)	Wöchentlich, dann monatlich <sup>2</sup>	14

<sup>1</sup> AP: Alkalische Phosphatase, DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; MTX: Methotrexat; RNA: Ribonukleinsäure

<sup>2</sup> In den ersten beiden Wochen wöchentlich, dann 2-wöchentlich für den nächsten Monat. Danach ca. monatlich (Hexal AG, 2014).

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

In Tabelle 3-19 sind die bei einer Behandlung mit Apremilast und mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechend der Fachinformation regelhaften 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 Rheumatologen statt, die die gemachten Angaben bestätigt haben. Es wurden die rheumatologische 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 3-6 im Abschnitt 3.2.3).

**Apremilast (als Monotherapie)**

Gemäß der Fachinformation von Apremilast (Otezla®) soll die Behandlung von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis-Arthritis 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 Rheumatologe die rheumatologische Grundpauschale für das 6.-59. Lebensjahr (Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 13691) abrechnen. Die Grundpauschale enthält den persönlichen Arzt-Patientenkontakt als obligaten Leistungsinhalt. Da die Psoriasis-Arthritis als seronegative Spondylarthritis einzustufen ist, kommt die Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700) hinzu, die den zusätzlichen Beratungsaufwand in dieser Patientengruppe abdecken soll. Im Regelfall wird zudem auch bei Psoriasis-Arthritis-Patienten eine rheumatologische Untersuchung von Funktions- und Fähigkeitsstörungen bspw. mittels standardisierter Fragebögen durchgeführt. Daher kann der Rheumatologe die Zusatzpauschale für die rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701) zusätzlich abrechnen. Alle genannten Pauschalen können einmal im Behandlungsfall, d. h. einmal im Quartal, abgerechnet werden.

Nach der Initiierung der Therapie mit Apremilast beim Facharzt kann der Patient beim Hausarzt weiterbehandelt werden. Somit ergibt sich für die folgenden drei Quartale 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.

**Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Gemäß der Fachinformation von MTX Hexal® Tabletten sollte MTX nur von Ärzten verordnet werden, die über ausreichend Erfahrung in der Behandlung der betreffenden Krankheit mit MTX verfügen (Hexal AG, 2014). Während bei Apremilast nur die Initiierung der Therapie durch einen Facharzt erfolgen muss, muss die Behandlung mit MTX somit durchgängig von einem Facharzt überwacht werden. Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Einstellung und Weiterbehandlung des Patienten mit der Kombinationstherapie Apremilast + MTX ausschließlich vom Facharzt durchgeführt wird.

Infolgedessen ergibt sich für die Kombinationstherapie die Abrechnung der rheumatologischen Grundpauschale für das 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691), die Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700) sowie die Zusatzpauschale für die rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701) über alle 4 Quartale (siehe detaillierte Erläuterungen im Abschnitt „Apremilast (als Monotherapie)“).

MTX wirkt potenziell lebertoxisch, kann die Hämatopoese unterdrücken und wird fast vollständig über die Nieren ausgeschieden, wodurch im Falle einer Niereninsuffizienz erhöhte Serumkonzentrationen zu erwarten sind. Laut Fachinformation von MTX Hexal<sup>®</sup> Tabletten ist daher die Kontrolle des Blutbildes, der Leberfunktion als auch der Nierenfunktion vor der Therapie (einmalig) als auch während der Therapie (engmaschig, d. h. in den ersten beiden Wochen wöchentlich, dann 2-wöchentlich für den nächsten Monat, danach ca. monatlich) erforderlich. Dazu werden folgende Tests empfohlen: Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122), Messung der Leberenzyme (Alkalische Phosphatase (AP), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT); EBM 32068, -69, -70) sowie Albumin (EBM 32435) und die Messung der Nierenfunktion ggf. inkl. Kreatinin-Clearance (EBM 32197). Während der Therapie ist zusätzlich der MTX-Spiegel im Serum (EBM 32055) engmaschig zu beobachten. Diese Leistungen werden somit einmal als Voruntersuchung und 14 Mal während der Therapie (3x im ersten Monat und 1x in den restlichen 11 Monaten) abgerechnet.

Vor Therapiebeginn muss gemäß der Fachinformation von MTX Hexal<sup>®</sup> Tabletten zusätzlich einmalig Bilirubin gemessen werden, was mit der EBM-Ziffer 32058 abgerechnet wird. Zudem muss einmalig das Vorliegen einer Tuberkulose und Hepatitis ausgeschlossen werden. Geeignete Untersuchungen zur Tuberkulose-Testung sind die Durchführung eines Tuberkulin-Hauttests und einer Röntgen-Thorax-Aufnahme (siehe auch Biologika). 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 Rheumatologen 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. Für die Hepatitis-Testung ergibt sich die einmalige Abrechnung der EBM-Ziffer 32823 jeweils für die Hepatitis B und C sowie der EBM-Ziffer 32780 zum Ausschluss einer Hepatitis A.

Da sowohl vor als auch während der Therapie kurativ-ambulante Behandlungsfälle mit Auftragsleistungen aus Kapitel 32 des EBM-Kataloges berechnet werden, kommt noch die Abrechnung der Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225) über alle 4 Quartale (1 Quartal vor der Therapie, 3 Quartale während der Therapie) hinzu.

### **Adalimumab, Etanercept, Golimumab (als Monotherapie)**

Gemäß den Fachinformationen von Humira<sup>®</sup>, Enbrel<sup>®</sup> und Simponi<sup>®</sup> ist die Behandlung mit den Wirkstoffen Adalimumab, Etanercept und Golimumab nur von qualifizierten Ärzten bzw. Fachärzten, die in der Diagnose und der Therapie der Psoriasis-Arthritis erfahren sind, einzuleiten und zu überwachen (Abbvie GmbH & Co KG, 2014; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b; Pfizer Pharma GmbH, 2014a). Daraus ergibt sich die Abrechnung der rheumatologischen Grundpauschale für das 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691), die den

persönlichen Arzt-Patientenkontakt als obligaten Leistungsinhalt enthält. Hinzu kommt die Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700) sowie die Zusatzpauschale für die rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701) (siehe detaillierte Erläuterungen im Abschnitt „Apremilast (als Monotherapie)“). Alle Leistungen können einmal im Behandlungsfall, d. h. einmal im Quartal, abgerechnet werden. Über einen Behandlungszeitraum von einem Jahr entspricht dies insgesamt 4 Untersuchungen.

Gemäß den Angaben in den Fachinformationen darf eine Behandlung mit den genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien bei Vorliegen einer aktiven Tuberkulose nicht eingeleitet werden. Alle Patienten müssen vor der Behandlung hinsichtlich einer aktiven oder inaktiven Tuberkulose untersucht werden. Die Diagnostik sollte eine detaillierte medizinische Anamnese bezüglich einer Tuberkuloseerkrankung oder eines möglichen Kontakts zu Tuberkulose-Kranken und einer vorherigen und/oder derzeitigen immunsuppressiven Therapie umfassen. Geeignete Untersuchungen, d. h. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (Abbvie GmbH & Co KG, 2014; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b; Pfizer Pharma GmbH, 2014a). Für alle Präparate ergibt sich daraus die einmalige Abrechnung der quantitativen Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (EBM 32670). Diese kann vor Einleitung einer Behandlung mit einem Arzneimittel, für das der Ausschluss einer latenten oder aktiven Tuberkulose in der Fachinformation gefordert ist, berechnet werden. Hinzu kommt die einmalige Berechnung einer Röntgen-Aufnahme des knöchernen Thorax und / oder seiner Teile (EBM 34220) und der radiologischen Konsiliarpauschale für das 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211) durch einen Radiologen, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle Rheumatologen ein Röntgen-Gerät besitzen.

Zusätzlich müssen alle Patienten vor Beginn einer Therapie mit Adalimumab, Etanercept und Golimumab auf eine Hepatitis B-Virus-Infektion untersucht werden (Abbvie GmbH & Co KG, 2014; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b; Pfizer Pharma GmbH, 2014a). Daraus ergibt sich 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 Bestimmung der Hepatitis-Virus-DNA), kommt noch die einmalige Abrechnung der Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung hinzu (EBM 12225).

### **Infliximab (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Gemäß der Fachinformation von Remicade<sup>®</sup> (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a) fallen bei der Anwendung von Infliximab die gleichen GKV-Leistungen an wie im letzten Abschnitt „Adalimumab, Etanercept und Golimumab (als Monotherapie)“ dargestellt. Zusätzlich kommt bei Infliximab die Verabreichung als Infusion hinzu. 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.

Für die Kombinationstherapie Infliximab + MTX fallen zudem die im Abschnitt „Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)“ erläuterten GKV-Leistungen für MTX an. Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die sich überschneidenden GKV-Leistungen wie bspw. die Grund- und Zusatzpauschalen für die Behandlung beim Rheumatologen sowie Teile der Voruntersuchungen für die Kombinationstherapie Infliximab + MTX nur einmal anfallen.

### **Golimumab (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Für die Kombinationstherapie Golimumab + MTX fallen sowohl die im vorletzten Abschnitt dargestellten GKV-Leistungen für Golimumab als auch die im Abschnitt „Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)“ erläuterten GKV-Leistungen für MTX an. Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die sich überschneidenden GKV-Leistungen wie bspw. die Grund- und Zusatzpauschalen für die Behandlung beim Rheumatologen sowie Teile der Voruntersuchungen für die Kombinationstherapie Golimumab + MTX nur einmal anfallen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung			Kosten pro Leistung in Euro
<b>Behandlung beim Hausarzt</b>	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
<b>Behandlung beim Rheumatologen</b>	Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691)	263 Punkte	27,01
	Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700)	191 Punkte	19,62
	Zusatzpauschale rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701)	161 Punkte	16,54
<b>Voruntersuchungen bzw. Untersuchungen während der Therapie</b>	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 A-Virus (EBM 32780)	-	7,70
	Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)	-	89,50
	Hepatitis C Virus-RNA (EBM 32823)	-	89,50
	Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	-	1,10
	Bilirubin gesamt (EBM 32058)	-	0,25
	Albumin (EBM 32435)	-	3,40
	Leberenzyme (AP, GOT, GPT) (EBM 32068, -69, -70)	-	0,25 pro Enzym → 0,75

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung			Kosten pro Leistung in Euro
	Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, ggf. inkl. Kreatinin-Clearance (EBM 32197)	-	10,00
	Konzentrationsbestimmung eines Arzneimittels (EBM 32055)	-	2,05
<b>Infusion</b>	Praxisklinische Betreuung 2h (EBM 01510)	502 Punkte	51,56

AP: Alkalische Phosphatase, DNA: Desoxyribonukleinsäure; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; RNA: Ribonukleinsäure

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten und die Punktzahlen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (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 3-21 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 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: 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 zusätzlichen GKV-Leistung		Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Apremilast (Otezla®) als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. (Allein oder in Kombination mit DMARD)	Initiierung beim Rheumatologen	Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691)	27,01	498.307,49 - 1.172.179,98
			Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700)	19,62	361.969,38 - 851.468,76
			Zusatzpauschale rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701)	16,54	305.146,46 - 717.802,92
		Weiterbehandlung beim Hausarzt	Hausärztliche Versichertenpauschale 19.-54.Lebensjahr (EBM 03000)	37,59	693.497,91 - 1.631.330,82
			Chronikerzuschlag für einen Arzt-Patienten-Kontakt (EBM 03220)	40,05	738.882,45 - 1.738.089,90
		<b>Gesamte Zusatzkosten</b>			<b>140,81</b>
Apremilast (Otezla®) als Kombinationstherapie mit MTX (MTX Hexal®)	Apremilast: Siehe Apremilast als Monotherapie  MTX: Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	Behandlung beim Rheumatologen	Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691)	108,04	1.993.229,96 - 4.688.719,92
			Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700)	78,48	1.447.877,52 - 3.405.875,04
			Zusatzpauschale rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701)	66,16	1.220.585,84 - 2.871.211,68
		Voruntersuchungen	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	0,51	9.408,99 - 22.132,98
			Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (EBM 32670) zum Ausschluss einer Tuberkulose	58,00	1.070.042,00 - 2.517.084,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
		Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax (EBM 34220)	9,76	180.062,24 - 423.564,48
		Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211)	4,52	83.389,48 - 196.158,96
		Hepatitis A-Virus (EBM 32780)	7,70	142.057,30 - 334.164,60
		Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)	89,50	1.651.185,50 - 3.884.121,00
		Hepatitis C-Virus-RNA (EBM 32823)	89,50	1.651.185,50 - 3.884.121,00
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	1,10	20.293,90 - 47.737,80
		Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25	4.612,25 - 10.849,50
		Albumin (EBM 32435)	3,40	62.726,60 - 147.553,20
		Leberenzyme (AP, GOT, GPT) (EBM 32068, -69, -70)	0,75	13.836,75 - 32.548,50
		Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance (EBM 32197)	10,00	184.490,00 - 433.980,00
		Untersuchungen während der Therapie		
		Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	1,53	28.226,97 - 66.398,94
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	15,40	284.114,60 - 668.329,20
		Albumin (EBM 32435)	47,60	878.172,40 - 2.065.744,80
		Leberenzyme (AP, GOT, GPT) (EBM 32068, -69, -70)	10,50	193.714,50 - 455.679,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung		Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
			Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance (EBM 32197)	140,00	2.582.860,00 - 6.075.720,00
			Konzentrationsbestimmung eines Arzneimittels (EBM 32055)	28,70	529.486,30 - 1.245.522,60
		<b>Gesamte Zusatzkosten</b>		<b>771,40</b>	<b>14.231.558,60</b> <b>- 33.477.217,20</b>
<b>Adalimumab (Humira®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben.	Behandlung beim Rheumatologen	Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691)	108,04	1.993.229,96 - 4.688.719,92
			Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700)	78,48	1.447.877,52 - 3.405.875,04
			Zusatzpauschale rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701)	66,16	1.220.585,84 - 2.871.211,68
		Voruntersuchungen	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	0,51	9.408,99 - 22.132,98
			Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (EBM 32670) zum Ausschluss einer Tuberkulose	58,00	1.070.042,00 - 2.517.084,00
			Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax (EBM 34220)	9,76	180.062,24 - 423.564,48
			Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211)	4,52	83.389,48 - 196.158,96
			Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)	89,50	1.651.185,50 - 3.884.121,00
			<b>Gesamte Zusatzkosten</b>	<b>414,97</b>	<b>7.655.781,53</b> <b>- 18.008.868,06</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung		Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Etanercept (Enbrel®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist.	Behandlung beim Rheumatologen	Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691)	108,04	1.993.229,96 - 4.688.719,92
			Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700)	78,48	1.447.877,52 - 3.405.875,04
			Zusatzpauschale rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701)	66,16	1.220.585,84 - 2.871.211,68
		Voruntersuchungen	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	0,51	9.408,99 - 22.132,98
			Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (EBM 32670) zum Ausschluss einer Tuberkulose	58,00	1.070.042,00 - 2.517.084,00
			Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax (EBM 34220)	9,76	180.062,24 - 423.564,48
			Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211)	4,52	83.389,48 - 196.158,96
			Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)	89,50	1.651.185,50 - 3.884.121,00
			<b>Gesamte Zusatzkosten</b>	<b>414,97</b>	<b>7.655.781,53</b> <b>- 18.008.868,06</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>	
<b>Infliximab (Remicade®)</b> als Kombinations- therapie mit <b>MTX (MTX Hexal®)</b>	<b>Infliximab:</b> Erwachsene Patienten mit aktiver und fortschreitender Psoriasis-Arthritis, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. (In Kombination mit MTX oder als Monotherapie)  <b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	Behandlung beim Rheumatologen	Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691)	108,04	1.993.229,96 - 4.688.719,92
			Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700)	78,48	1.447.877,52 - 3.405.875,04
			Zusatzpauschale rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701)	66,16	1.220.585,84 - 2.871.211,68
		Voruntersuchungen	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	0,51	9.408,99 - 22.132,98
			Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (EBM 32670) zum Ausschluss einer Tuberkulose	58,00	1.070.042,00 - 2.517.084,00
			Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax (EBM 34220)	9,76	180.062,24 - 423.564,48
			Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211)	4,52	83.389,48 - 196.158,96
			Hepatitis A-Virus (EBM 32780)	7,70	142.057,30 - 334.164,60
			Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)	89,50	1.651.185,50 - 3.884.121,00
			Hepatitis C-Virus-RNA (EBM 32823)	89,50	1.651.185,50 - 3.884.121,00
			Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	1,10	20.293,90 - 47.737,80
			Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25	4.612,25 - 10.849,50
			Albumin (EBM 32435)	3,40	62.726,60 - 147.553,20

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
		Leberenzyme (AP, GOT, GPT) (EBM 32068, -69, -70)	0,75	13.836,75 - 32.548,50
		Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance (EBM 32197)	10,00	184.490,00 - 433.980,00
	Untersuchungen während der Therapie	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	1,53	28.226,97 - 66.398,94
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	15,40	284.114,60 - 668.329,20
		Albumin (EBM 32435)	47,60	878.172,40 - 2.065.744,80
		Leberenzyme (AP, GOT, GPT) (EBM 32068, -69, -70)	10,50	193.714,50 - 455.679,00
		Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance (EBM 32197)	140,00	2.582.860,00 - 6.075.720,00
		Konzentrationsbestimmung eines Arzneimittels (EBM 32055)	28,70	529.486,30 - 1.245.522,60
		Infusion	Praxisklinische Betreuung 2h (EBM 01510)	412,48
		<b>Gesamte Zusatzkosten</b>	<b>1.183,88</b>	<b>21.841.402,12</b> <b>- 51.378.024,24</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung		Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>	
<b>Golimumab (Simponi®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und fortschreitender Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. (In Kombination mit MTX oder als Mono-therapie)	Behandlung beim Rheumatologen	Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691)	108,04	1.993.229,96 - 4.688.719,92	
			Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700)	78,48	1.447.877,52 - 3.405.875,04	
			Zusatzpauschale rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701)	66,16	1.220.585,84 - 2.871.211,68	
		Voruntersuchungen	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	0,51	9.408,99 - 22.132,98	
			Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (EBM 32670) zum Ausschluss einer Tuberkulose	58,00	1.070.042,00 - 2.517.084,00	
			Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax (EBM 34220)	9,76	180.062,24 - 423.564,48	
			Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211)	4,52	83.389,48 - 196.158,96	
			Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)	89,50	1.651.185,50 - 3.884.121,00	
		<b>Gesamte Zusatzkosten</b>			<b>414,97</b>	<b>7.655.781,53</b> <b>- 18.008.868,06</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung		Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Golimumab (Simponi®)</b> als Kombinationstherapie mit <b>MTX (MTX Hexal®)</b>	<b>Golimumab:</b> Siehe Golimumab als Monotherapie <b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	Behandlung beim Rheumatologen	Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13691)	108,04	1.993.229,96 - 4.688.719,92
			Zusatzpauschale internistische Rheumatologie (EBM 13700)	78,48	1.447.877,52 - 3.405.875,04
			Zusatzpauschale rheumatologische Funktionsdiagnostik (EBM 13701)	66,16	1.220.585,84 - 2.871.211,68
		Voruntersuchungen	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	0,51	9.408,99 - 22.132,98
			Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (EBM 32670) zum Ausschluss einer Tuberkulose	58,00	1.070.042,00 - 2.517.084,00
			Röntgenaufnahme des knöchernen Thorax (EBM 34220)	9,76	180.062,24 - 423.564,48
			Radiologische Konsiliarpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 24211)	4,52	83.389,48 - 196.158,96
			Hepatitis A-Virus (EBM 32780)	7,70	142.057,30 - 334.164,60
			Hepatitis B-Virus-DNA (EBM 32823)	89,50	1.651.185,50 - 3.884.121,00
			Hepatitis C-Virus-RNA (EBM 32823)	89,50	1.651.185,50 - 3.884.121,00
			Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	1,10	20.293,90 - 47.737,80
			Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25	4.612,25 - 10.849,50
			Albumin (EBM 32435)	3,40	62.726,60 - 147.553,20

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
		Leberenzyme (AP, GOT, GPT) (EBM 32068, -69, -70)	0,75	13.836,75 - 32.548,50
		Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance (EBM 32197)	10,00	184.490,00 - 433.980,00
	Untersuchungen während der Therapie	Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung (EBM 12225)	1,53	28.226,97 - 66.398,94
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	15,40	284.114,60 - 668.329,20
		Albumin (EBM 32435)	47,60	878.172,40 - 2.065.744,80
		Leberenzyme (AP, GOT, GPT) (EBM 32068, -69, -70)	10,50	193.714,50 - 455.679,00
		Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance (EBM 32197)	140,00	2.582.860,00 - 6.075.720,00
		Konzentrationsbestimmung eines Arzneimittels (EBM 32055)	28,70	529.486,30 - 1.245.522,60
		<b>Gesamte Zusatzkosten</b>	<b>771,40</b>	<b>14.231.558,60</b> <b>- 33.477.217,20</b>
<p>a: Die Grundlage dieser Berechnung ist die GKV-Zielpopulation aus Abschnitt 3.2.4 / 3.2.5 von 18.449-43.398 Patienten.  AP: Alkalische Phosphatase, DNA: Desoxyribonukleinsäure; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; MTX: Methotrexat; RNA: Ribonukleinsäure</p>				

Tabelle 3-21 stellt die 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 3-19 gelisteten Anzahl der Leistungen pro Jahr und der in Tabelle 3-20 gelisteten Kosten je Leistung. Die Berechnung je Wirkstoff wird im Folgenden im Detail dargestellt.

### Zusatzkosten pro Patient pro Jahr:

#### *Apremilast (als Monotherapie)*

<b>Initiierung der Therapie beim Rheumatologen</b>	
EBM 13691 (Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr)	1x 27,01 € = 27,01 €
EBM 13700 (Zusatzpauschale internistische Rheumatologie)	1x 19,62 € = 19,62 €
EBM 13701 (Zusatzpauschale Rheumatologische Funktionsdiagnostik)	1x 16,54 € = 16,54 €
<b>Weiterbehandlung beim Hausarzt</b>	
EBM 03000 (Hausärztliche Versichertenpauschale 19.-54. Lebensjahr)	3x 12,53 € = 37,59 €
EBM 03220 (Chronikerzuschlag (1 Arzt-Patienten-Kontakt))	3x 13,35 € = 40,05 €
<b>Summe:</b>	<b><u>140,81 €</u></b>

#### *Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)*

<b>Behandlung beim Rheumatologen</b>	
EBM 13691 (Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr)	4x 27,01 € = 108,04 €
EBM 13700 (Zusatzpauschale internistische Rheumatologie)	4x 19,62 € = 78,48 €
EBM 13701 (Zusatzpauschale Rheumatologische Funktionsdiagnostik)	4x 16,54 € = 66,16 €
<b>Voruntersuchungen</b>	
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 32780 (Hepatitis A-Virus)	1x 7,70 € = 7,70 €
EBM 32823 (Hepatitis B-Virus-DNA)	1x 89,50 € = 89,50 €
EBM 32823 (Hepatitis C-Virus-RNA)	1x 89,50 € = 89,50 €
EBM 32122 (Mechanisierter vollständiger Blutstatus)	1x 1,10 € = 1,10 €
EBM 32058 (Bilirubin gesamt)	1x 0,25 € = 0,25 €
EBM 32435 (Albumin)	1x 3,40 € = 3,40 €
EBM 32068 - 70 (Leberenzyme (AP, GOT, GPT))	1x 0,75 € = 0,75 €
EBM 32197 (Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance)	1x 10,00 € = 10,00 €
<b>Untersuchungen während der Therapie</b>	
EBM 12225 (Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung)	3x 0,51 € = 1,53 €
EBM 32122 (Mechanisierter vollständiger Blutstatus)	14x 1,10 € = 15,40 €

EBM 32435 (Albumin)	14x 3,40 € = 47,60 €
EBM 32068 - 70 (Leberenzyme (AP, GOT, GPT))	14x 0,75 € = 10,50 €
EBM 32197 (Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance)	14x 10,00 € = 140,00 €
EBM 32055 (Konzentrationsbestimmung eines Arzneimittels)	14x 2,05 € = 28,70 €
<b>Summe:</b>	<b>771,40 €</b>

**Adalimumab, Etanercept, Golimumab (als Monotherapie)**

<b>Behandlung beim Rheumatologen</b>	
EBM 13691 (Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr)	4x 27,01 € = 108,04 €
EBM 13700 (Zusatzpauschale internistische Rheumatologie)	4x 19,62 € = 78,48 €
EBM 13701 (Zusatzpauschale Rheumatologische Funktionsdiagnostik)	4x 16,54 € = 66,16 €
<b>Voruntersuchungen</b>	
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 €
<b>Summe:</b>	<b>414,97 €</b>

**Infliximab (als Kombinationstherapie mit MTX)**

<b>Behandlung beim Rheumatologen</b>	
EBM 13691 (Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr)	4x 27,01 € = 108,04 €
EBM 13700 (Zusatzpauschale internistische Rheumatologie)	4x 19,62 € = 78,48 €
EBM 13701 (Zusatzpauschale Rheumatologische Funktionsdiagnostik)	4x 16,54 € = 66,16 €
<b>Voruntersuchungen</b>	
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 32780 (Hepatitis A-Virus)	1x 7,70 € = 7,70 €
EBM 32823 (Hepatitis B-Virus-DNA)	1x 89,50 € = 89,50 €
EBM 32823 (Hepatitis C-Virus-RNA)	1x 89,50 € = 89,50 €
EBM 32122 (Mechanisierter vollständiger Blutstatus)	1x 1,10 € = 1,10 €
EBM 32058 (Bilirubin gesamt)	1x 0,25 € = 0,25 €
EBM 32435 (Albumin)	1x 3,40 € = 3,40 €
EBM 32068 - 70 (Leberenzyme (AP, GOT, GPT))	1x 0,75 € = 0,75 €

EBM 32197 (Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance)	1x 10,00 €= 10,00 €
<b>Untersuchungen während der Therapie</b>	
EBM 12225 (Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung)	3x 0,51 €= 1,53 €
EBM 32122 (Mechanisierter vollständiger Blutstatus)	14x 1,10 €= 15,40 €
EBM 32435 (Albumin)	14x 3,40 €= 47,60 €
EBM 32068 - 70 (Leberenzyme (AP, GOT, GPT))	14x 0,75 €= 10,50 €
EBM 32197 (Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance)	14x10,00 €= 140,00 €
EBM 32055 (Konzentrationsbestimmung eines Arzneimittels)	14x 2,05 €= 28,70 €
<b>Infusion</b>	
Praxisklinische Betreuung 2h	8x 51,56 €= 412,48 €
<b>Summe:</b>	<b><u>1.183,88 €</u></b>

***Golimumab (als Kombinationstherapie mit MTX)***

<b>Behandlung beim Rheumatologen</b>	
EBM 13691 (Rheumatologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr)	4x 27,01 €= 108,04 €
EBM 13700 (Zusatzpauschale internistische Rheumatologie)	4x 19,62 €= 78,48 €
EBM 13701 (Zusatzpauschale Rheumatologische Funktionsdiagnostik)	4x 16,54 €= 66,16 €
<b>Voruntersuchungen</b>	
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 32780 (Hepatitis A-Virus)	1x 7,70 €= 7,70 €
EBM 32823 (Hepatitis B-Virus-DNA)	1x 89,50 €= 89,50 €
EBM 32823 (Hepatitis C-Virus-RNA)	1x 89,50 €= 89,50 €
EBM 32122 (Mechanisierter vollständiger Blutstatus)	1x 1,10 €= 1,10 €
EBM 32058 (Bilirubin gesamt)	1x 0,25 €= 0,25 €
EBM 32435 (Albumin)	1x 3,40 €= 3,40 €
EBM 32068 - 70 (Leberenzyme (AP, GOT, GPT))	1x 0,75 €= 0,75 €
EBM 32197 (Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance)	1x 10,00 €= 10,00 €

<b>Untersuchungen während der Therapie</b>	
EBM 12225 (Grundpauschale für Vertragsärzte bei Probeneinsendung)	3x 0,51 € = 1,53 €
EBM 32122 (Mechanisierter vollständiger Blutstatus)	14x 1,10 € = 15,40 €
EBM 32435 (Albumin)	14x 3,40 € = 47,60 €
EBM 32068 - 70 (Leberenzyme (AP, GOT, GPT))	14x 0,75 € = 10,50 €
EBM 32197 (Nierenfunktionstest, Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, inkl. Kreatinin-Clearance)	14x 10,00 € = 140,00 €
EBM 32055 (Konzentrationsbestimmung eines Arzneimittels)	14x 2,05 € = 28,70 €
<b>Summe:</b>	<b>771,40 €</b>

### **Zusatzkosten für die GKV-Zielpopulation insgesamt:**

Zur Berechnung der Kosten für die gesamte GKV-Zielpopulation wurden die oben berechneten Zusatzkosten pro Patient pro Jahr mit der in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-12, bzw. Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13, genannten Anzahl der GKV-Patienten (18.449 - 43.398) multipliziert und die Spanne angegeben.

### **3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

*Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) 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 3-22: 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 <sup>a,b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b>Apremilast (Otezla®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. (Allein oder in Kombination mit DMARD)	Apremilast: 16.804,21 Zusatzleistungen: 140,81 <b>Gesamt:</b> <b>16.945,02</b>	<b>312.618.673,98</b> <b>- 735.379.977,96</b>
<b>Apremilast (Otezla®)</b> als Kombinations- therapie mit <b>MTX (MTX Hexal®)</b>	<b>Apremilast:</b> Siehe Apremilast als Monotherapie  <b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	Apremilast: 16.804,21 MTX: 161,84 Zusatzleistungen: 771,40 <b>Gesamt:</b> <b>17.737,45</b>	<b>327.238.215,05</b> <b>- 769.769.855,10</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Adalimumab (Humira®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt.	Adalimumab: 21.216,63 Zusatzleistungen: 414,97 <b>Gesamt:</b> <b>21.631,60</b>	<b>399.081.388,40</b> <b>- 938.768.176,80</b>
<b>Etanercept (Enbrel®)</b> als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist.	Etanercept: 21.216,63 Zusatzleistungen: 414,97 <b>Gesamt:</b> <b>21.631,60</b>	<b>399.081.388,40</b> <b>- 938.768.176,80</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
<b>Infliximab (Remicade<sup>®</sup>)</b> als Kombinations- therapie mit <b>MTX (MTX Hexal<sup>®</sup>)</b>	Erwachsene Patienten mit aktiver und fortschreitender Psoriasis-Arthritis, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. (In Kombination mit MTX oder als Monotherapie)	Infliximab: 34.861,60  MTX: 161,84  Zusatzleistungen: 1.183,88  <b>Gesamt:</b> <b>36.207,32</b>	<b>667.988.846,68</b> <b>- 1.571.325.273,36</b>
<b>Golimumab (Simponi<sup>®</sup>)</b> Als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und fortschreitender Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. (In Kombination mit MTX oder als Monotherapie)	Golimumab: 20.029,12  Zusatzleistungen: 414,97  <b>Gesamt:</b> <b>20.444,09</b>	<b>377.173.016,41</b> <b>- 887.232.617,82</b>
<b>Golimumab (Simponi<sup>®</sup>)</b> als Kombinations- therapie mit <b>MTX (MTX Hexal<sup>®</sup>)</b>	<b>Golimumab:</b> Siehe Golimumab als Monotherapie  <b>MTX:</b> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	Golimumab: 20.029,12  MTX: 161,84  Zusatzleistungen: 771,40  <b>Gesamt:</b> <b>20.962,36</b>	<b>386.734.579,64</b> <b>- 909.724.499,28</b>
<p><i>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</i></p> <p><i>b: Die Grundlage dieser Berechnung ist die GKV-Zielpopulation aus Abschnitt 3.2.4 / 3.2.5 von 18.449-43.398 Patienten.</i></p> <p>DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drugs (krankheitsmodifizierende Antirheumatika); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

In Tabelle 3-22 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 3-12, bzw.

Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13, genannten Anzahl der GKV-Patienten (18.449-43.398) multipliziert und die Spanne angegeben.

### **Apremilast (als Monotherapie)**

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 3-15). Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21.750 mg (Tabelle 3-17). 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 140,81 € die sich aus Tabelle 3-21 ergeben, betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient **16.945,02 €**. Für die GKV-Zielpopulation (18.449-43.398) ergeben sich damit Jahrestherapiekosten in Höhe von **312.618.673,98 - 735.379.977,96 €**

### **Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Die Arzneimittelkosten für Apremilast betragen, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, 16.804,21 € pro Patient pro Jahr.

Die Arzneimittelkosten für MTX pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 52 Behandlungen (Tabelle 3-15) und einer Dosierung von 25 mg (Tabelle 3-17) je Behandlung, die in Form zweier Tabletten mit je 10 mg und 15 mg Wirkstärke (siehe detaillierte Erläuterungen in Abschnitt 3.3.1) erfolgt. Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.300 mg (Tabelle 3-17), was je Wirkstärke 1,7 der wirtschaftlichsten N3 Packungen à 30 Tabletten entspricht ( $1.300 \text{ mg} / (30 \times 25 \text{ mg}) = 1,7$ ).

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

1,7x N3 Packungsgröße (10 mg, 30 Tabletten):  $1,7 \times 39,52 \text{ €} = 67,18 \text{ €}$

1,7x N3 Packungsgröße (15 mg, 30 Tabletten):  $1,7 \times 55,68 \text{ €} = 94,66 \text{ €}$

Summe: 161,84 €

Die Zusatzkosten für notwendige GKV-Leistungen in der Kombinationstherapie Apremilast + MTX wurden in Abschnitt 3.3.4 mit 771,40 € ermittelt (Tabelle 3-21). Durch Addition der Arzneimittelkosten für Apremilast und MTX sowie der GKV-Zusatzkosten für die Kombinationstherapie betragen die Jahrestherapiekosten **17.737,45 € pro Patient**. Für die

GKV-Zielpopulation (18.449-43.398) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von **327.238.215,05 - 769.769.855,10 €**

### **Adalimumab (als Monotherapie)**

Die Arzneimittelkosten für Adalimumab pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 26 Behandlungen und einer Dosierung von 40 mg je Behandlung (Tabelle 3-15). Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.040 mg (Tabelle 3-17), was 4,3 der wirtschaftlichsten N3 Packungsgröße entspricht ( $1.040 \text{ mg} / (6 \times 40 \text{ mg}) = 4,3$ ).

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

4,3x N3 Packungsgröße (40 mg, 6 Stück):  $4,3 \times 4.934,10 \text{ €} = \underline{21.216,63 \text{ €}}$

Durch Addition der GKV-Zusatzkosten von 414,97 € die sich aus Tabelle 3-21 ergeben, betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient **21.631,60 €** Für die GKV-Zielpopulation (18.449-43.398) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von **399.081.388,40 - 938.768.176,80 €**

### **Etanercept (als Monotherapie)**

Die Arzneimittelkosten für Etanercept pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 104 Behandlungen und einer Dosierung von 25 mg je Behandlung (Tabelle 3-15). Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.600 mg (Tabelle 3-17), was 4,3 der wirtschaftlichsten N3 Packungsgröße entspricht ( $2.600 \text{ mg} / (24 \times 25 \text{ mg}) = 4,3$ ).

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

4,3x N3 Packungsgröße (25 mg, 24 Stück):  $4,3 \times 4.934,10 \text{ €} = \underline{21.216,63 \text{ €}}$

Durch Addition der GKV-Zusatzkosten von 414,97 € die sich aus Tabelle 3-21 ergeben, betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient **21.631,60 €** Für die GKV-Zielpopulation (18.449-43.398) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von **399.081.388,40 - 938.768.176,80 €**

### **Infliximab (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Die Arzneimittelkosten für Infliximab pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 8 Behandlungen (Tabelle 3-15) und einem Verbrauch je Behandlung von 425 mg (Tabelle 3-17). 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):  $8 \times 4.357,70 \text{ €} = \underline{34.861,60 \text{ €}}$

Die Arzneimittelkosten für MTX betragen, wie im Abschnitt „Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)“ beschrieben, 161,84 €pro Patient pro Jahr.

Die Zusatzkosten für notwendige GKV-Leistungen in der Kombinationstherapie Infliximab + MTX wurden in Abschnitt 3.3.4 mit 1.183,88 €ermittelt (Tabelle 3-21). Durch Addition der Arzneimittelkosten für Infliximab und MTX sowie der GKV-Zusatzkosten für die Kombinationstherapie betragen die Jahrestherapiekosten **36.207,32 €**pro Patient. Für die GKV-Zielpopulation (18.449-43.398) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von **667.988.846,68 - 1.571.325.273,36 €**

### **Golimumab (als Monotherapie)**

Die Arzneimittelkosten für Golimumab pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 12 Behandlungen und einer Dosierung von 50 mg je Behandlung (Tabelle 3-15). Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 600 mg (Tabelle 3-17), was 4,0 der wirtschaftlichsten N2 Packungsgröße entspricht ( $600 \text{ mg} / (3 \times 50 \text{ mg}) = 4,0$ ).

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

4,0x N2 Packungsgröße (50 mg, 3 Stück):  $4,0 \times 5.007,28 \text{ €} = \underline{20.029,12 \text{ €}}$

Durch Addition der GKV-Zusatzkosten von 414,97 € die sich aus Tabelle 3-21 ergeben, betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient **20.444,09 €** Für die GKV-Zielpopulation (18.449-43.398) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von **377.173.016,41 - 887.232.617,82 €**

### **Golimumab (als Kombinationstherapie mit MTX)**

Die Arzneimittelkosten für Golimumab betragen wie im vorherigen Abschnitt beschrieben 20.029,12 €pro Patient pro Jahr.

Die Arzneimittelkosten für MTX betragen, wie im Abschnitt „Apremilast (als Kombinationstherapie mit MTX)“ beschrieben, 161,84 €pro Patient pro Jahr.

Die Zusatzkosten für notwendige GKV-Leistungen in der Kombinationstherapie Golimumab + MTX wurden in Abschnitt 3.3.4 mit 771,40 €ermittelt (Tabelle 3-21). Durch Addition der Arzneimittelkosten für Golimumab und MTX sowie der GKV-Zusatzkosten für die Kombinationstherapie betragen die Jahrestherapiekosten **20.962,36 €**pro Patient. Für die GKV-Zielpopulation (18.449-43.398) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von **386.734.579,64 - 909.724.499,28 €**

In Tabelle 3-23 werden die Angaben nochmals in einer vergleichenden Übersicht zusammengefasst.

Tabelle 3-23: Darstellung der Jahrestherapiekosten im Vergleich

Therapie	Arzneimittelkosten pro Patient	GKV-Zusatzkosten pro Patient	Jahrestherapiekosten pro Patient	Jahrestherapiekosten GKV-Zielpopulation
Apremilast	16.804,21 €	140,81 €	16.945,02 €	312.618.673,98 € - 735.379.977,96 €
Apremilast+MTX	16.966,05 €	771,40 €	17.737,45 €	327.238.215,05 € - 769.769.855,10 €
Adalimumab	21.216,63 €	414,97 €	21.631,60 €	399.081.388,40 € - 938.768.176,80 €
Etanercept	21.216,63 €	414,97 €	21.631,60 €	399.081.388,40 € - 938.768.176,80 €
Infliximab+MTX	35.023,44 €	1.183,88 €	36.207,32 €	667.988.846,68 € - 1.571.325.273,36 €
Golimumab	20.029,12 €	414,97 €	20.444,09 €	377.173.016,41 € - 887.232.617,82 €
Golimumab+MTX	20.190,96 €	771,40 €	20.962,36 €	386.734.579,64 € - 909.724.499,28 €
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 ambulanten und stationären Versorgungsbereich ist die Behandlung der Psoriasis-Arthritis 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 Psoriasis-Arthritis als auch mit Plaque-Psoriasis 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 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 PSA-002, PSA-003 und PSA-004 bis zur 52. Therapiewoche nur bei 7,8% der Patienten des Interventionsarms beobachtet (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.3). Aufgrund der geringen numerischen Bedeutung und der fehlenden 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 diesen 406 Psoriasis-Patienten gaben 23% (n=89) der Befragten an, entweder ausschließlich an einer Psoriasis-Arthritis Erkrankung oder an einer Psoriasis-Arthritis und Plaque-Psoriasis zu leiden. Die Antworten der 89 an einer Psoriasis-Arthritis erkrankten Patienten wurden separat ausgewertet. 90% der Psoriasis-Arthritis-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, 2014b). 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 66% bei

konventionell-systemischer Therapie bzw. 62% bei Biologika-Therapie an, „sehr besorgt“ bis „leicht besorgt“ zu sein (Frage 29 des Fragebogens) (Celgene GmbH, 2014b). Das positive Nebenwirkungsprofil von Apremilast gegenüber den derzeit zur Verfügung stehenden Medikationen (siehe Abschnitt 3.2.2 und Modul 4B, Abschnitt 4.4.2) lässt erwarten, dass Apremilast von den Patienten bevorzugt werden wird.

Die im Abschnitt 3.2 mehrfach erwähnte Publikation von Nast et al. 2008 mit Registerdaten von 4.797 Arztbesuchen von Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis in dermatologischen Praxen in Berlin und Brandenburg aus dem Jahr 2006 nennt einen Verordnungsanteil mit systemischen Therapeutika (DMARD und NSAID) von 58% für Psoriasis-Arthritis-Patienten (Nast et al., 2008). Da eine systemische Therapie für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis essenziell wichtig ist, deutet dieser geringe Verordnungsanteil laut Nast et al. 2008 auf ein suboptimales Krankheitsmanagement, sprich eine Unterversorgung, in der Gruppe der Psoriasis-Arthritis-Patienten hin (siehe Abschnitt 3.2.2). Psoriasis-Arthritis ist eine chronische, derzeit nicht heilbare Erkrankung, deren primäres Behandlungsziel nach den EULAR-Empfehlungen u.a. in der Kontrolle der Symptome und der Verhinderung struktureller Schäden liegt (Gossec et al., 2012). Das Erreichen langanhaltender symptom- und therapiefreier Remissionsphasen nach Therapieende ist nicht möglich, was sich im Auftreten neuer Krankheitsschübe bei einer Mehrzahl der Patienten zeigt (Araujo et al., 2013). Deshalb werden wirksame, sichere und verträgliche Therapieoptionen für die Langzeittherapie benötigt. Diese müssen von Ärzten und Patienten akzeptiert werden und eine gute Lebensqualität der Psoriasis-Arthritis-Patienten sicherstellen. Die frühzeitige Erkennung und Behandlung einer Psoriasis-Arthritis wurde auch als wesentliches Ziel in den aktuellen nationalen Versorgungszielen der DDG und des BVDD 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 erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder 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 18.449-43.398 GKV-Patienten für das Jahr 2015. Ein neues Arzneimittel - so auch Apremilast - wird grundsätzlich keinen 100%igen Versorgungsanteil abdecken, sondern im Gegenteil mit einem geringen Anteil nach Markt-Einführung 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, Golimumab, Certolizumab 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 18.449-43.398 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 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer (Abschnitt 3.3.1) sowie zum Verbrauch (Abschnitt 3.3.2) wurden anhand der Fachinformationen von Apremilast (Otezla<sup>®</sup>), Humira<sup>®</sup>, Enbrel<sup>®</sup>, Remicade<sup>®</sup>, Simponi<sup>®</sup> und MTX Hexal<sup>®</sup> ermittelt; die Fachinformationen der zVT wurden über [www.fachinfo.de](http://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](http://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](http://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-Liste 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](http://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](http://www.versorgungsziele.de)“ bezogen. Die aktuelle Klinikstatistik findet sich auf der Internetseite des statistischen Bundesamtes ([www.destatis.de](http://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] Araujo, E. G., Finzel, S., Englbrecht, M., et al. 2013. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. *Annals of the rheumatic diseases*.
- [3] 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.
- [4] Celgene Europe Limited. 2015. Fachinformation Otezla® 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2015.
- [5] Celgene GmbH. 2014a. Analyse - Patienten mit zusätzlicher DMARD-Therapie zu Studienbeginn. Stand: 04.12.2014.
- [6] Celgene GmbH. 2014b. MAPP (Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) Befragung Deutschland. Stand: 01.12.2014.
- [7] Celgene GmbH. 2015. Meldung an die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (Neuaufnahmen Arzneimittel) vom 23.01.2015.
- [8] 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.
- [9] 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](http://www.versorgungsziele.de/material/versorgungsziele_psoriasis_flyer.pdf) [Aufgerufen am 16.07.2014].
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-005 Psoriasis Arthritis. 26.02.2014.
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014b. Schriftliche Bestätigung der zVT zur Beratungsanforderung 2014-B-005/006 Psoriasis Arthritis und Plaque-Psoriasis; Schreiben vom 16.09.2014.
- [12] Gossec, L., Smolen, J. S., Gaujoux-Viala, C., et al. 2012. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Annals of the rheumatic diseases*, 71, 4-12.
- [13] Hexal AG. 2014. MTX Hexal® 2,5 mg/5 mg/10 mg/15 mg Tabletten. Stand: Juli 2014. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [14] 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](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2015.pdf) [Aufgerufen am 28.01.2015].
- [15] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2015b. Punktwert ab dem 1. Januar 2015. Verfügbar: <http://www.kbv.de/html/2054.php> [Aufgerufen am 19.01.2015].
- [16] LAUER-FISCHER GmbH 2015. Große Deutsche Spezialitäten-Steuer, LAUER-Steuer mit Apotheken-Ein- und Verkaufspreisen. Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis. Stand: 01.01.2015.

- [17] 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.
- [18] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2014a. 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] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2014b. Fachinformation Simponi® 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [20] 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.
- [21] Pfizer Pharma GmbH. 2014a. Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [22] Pfizer Pharma GmbH. 2014b. Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 11.12.2014].
- [23] Radtke, M. A., Reich, K., Blome, C., et al. 2009. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 23, 683-91.
- [24] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2014. Fachinformation Arava 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: September 2014. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [25] 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].
- [26] 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].
- [27] Takeda GmbH. 2012. Fachinformation Tauredon® 10/20/50 mg. Stand: November 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [28] 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].
- [29] 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.

- [30] 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<sup>®</sup>) entnommen (Celgene Europe Limited, 2015).

#### **Anforderungen an die Diagnostik und die Qualifikation des medizinischen Personals**

Die Behandlung mit Apremilast (Otezla<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>) 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 3-24 dargestellt, ist erforderlich. Nach initialer Titration ist keine erneute Titration erforderlich.

Tabelle 3-24: Dosistitrationsschema

Tag 1	Tag 2		Tag 3		Tag 4		Tag 5		Ab Tag 6	
Mor-gens	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<sup>®</sup>) nur mit dem in Tabelle 3-24 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<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>) 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 MTX 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<sup>®</sup>) 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 einzelne 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 3-25; Übersichten über laufende / geplante bzw. abgeschlossene Studien / Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung sind in Tabelle 3-26 bzw. Tabelle 3-27 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 3-26 bzw. Tabelle 3-27 zu entnehmen (Celgene Europe Limited, 2014).

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche Aktivitäten) (Celgene Europe Limited, 2014)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Hypersensitivität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.3 der Fachinformation: Kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile;</li> <li>• Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Auflistung als unerwünschtes Ereignis</li> <li>• Hinweis für Patienten in der Gebrauchsinformation</li> </ul>	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"> <li>• Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation enthalten Informationen zu Wechselwirkungen</li> <li>• Die Gebrauchsinformation enthält Informationen zu Wechselwirkungen</li> </ul>	Keine
Gewichtsverlust bei Patienten mit BMI < 20 kg/m <sup>2</sup>	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Warnhinweis für untergewichtige Patienten ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgelistet; Gewichtsverlust ist als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt</li> </ul>	Keine
Depression	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depression wird in Abschnitt 4.8 der Fachinformation diskutiert</li> </ul>	Keine
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
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

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
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 ( <i>Major Adverse Cardiac Events</i> [schwere kardiale Ereignisse]) und Tachyarrhythmie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet, da kein spezifisches Risiko für schwere kardiale Ereignisse 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, die Apremilast-exponiert sind	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Die Gebrauchsinformation enthält Informationen zur Anwendung während der Schwangerschaft (einschließlich nicht anzuwenden in der Schwangerschaft)</li> </ul>	Keine
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>		
Pädiatrische Anwendung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält Informationen zur Anwendung von Apremilast bei Kindern</li> <li>• Die Gebrauchsinformation enthält einen Warnhinweis, dass die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren nicht empfohlen wird</li> </ul>	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Patienten mit mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion.	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält Informationen zur Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</li> </ul>	Keine
Langzeit-Sicherheit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation heben hervor, dass keine klinischen Erfahrungen bezüglich einer länger als 52 Wochen dauernden Anwendung vorliegen</li> </ul>	Keine
Begrenzte Daten zur Langzeit-Wirksamkeit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation heben hervor, dass keine klinischen Erfahrungen bezüglich einer länger als 52 Wochen dauernden Anwendung vorliegen</li> </ul>	Keine
Patienten mit mäßig und stark eingeschränkter Leberfunktion	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 5.2 der Fachinformation enthält Informationen zur Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</li> </ul>	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 3-26: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Studien / Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung

<b>Studie / Aktivität, Titel und Kategorie*</b>	<b>Ziele</b>	<b>adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Zeitpunkt für die Einreichung vorläufiger oder finaler Berichte (geplant oder tatsächlich)</b>
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 (schwere kardiale Ereignisse) 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 „British Society for Rheumatology Biologics Register“ (BSRBR)-Register wird bis zum 31. Dezember 2015 zur Verfügung gestellt werden und das Register wird im Januar 2016 beginnen.

<b>Studie / Aktivität, Titel und Kategorie*</b>	<b>Ziele</b>	<b>adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Zeitpunkt für die Einreichung vorläufiger oder finaler Berichte (geplant oder tatsächlich)</b>
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 (schwere kardiale Ereignisse) 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 3-27: 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 sowie 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.