

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab (Cosentyx[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3A

Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis

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

Stand: 29.05.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	73
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	99
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	123
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	144
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	148
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	149
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	152
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	152
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	155
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	156
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	156
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	162
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	162
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	163

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Empfohlene Arzneimittel der S3-Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis.....	22
Tabelle 3-2: Berechnung der Prävalenz von Plaque-Psoriasis.....	31
Tabelle 3-3: Prävalenzrate der Psoriasis in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht.....	33
Tabelle 3-4: Durchschnittsgewicht von Psoriasis-Patienten aus klinischen Phasen-III-Studien.....	34
Tabelle 3-5: Berechnung der Inzidenz von Plaque-Psoriasis.....	35
Tabelle 3-6: Ergebnisse der händischen Literaturrecherche zur Inzidenz der Psoriasis in Deutschland.....	35
Tabelle 3-7: Inzidenzrate der Psoriasis in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht.....	37
Tabelle 3-8: Vor- und Nachteile der Datenerhebung.....	37
Tabelle 3-9: Fünf-Jahresprognosen für die Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis.....	38
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	39
Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation.....	40
Tabelle 3-12: Herleitung der Subpopulationen.....	42
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	53
Tabelle 3-15: Titrationsschema bei Fumaderm®.....	58
Tabelle 3-16: Anzahl der Fumaderm®-Tabletten im 1. Behandlungsjahr.....	59
Tabelle 3-17: Anzahl der Fumaderm®-Tabletten in den Folgejahren.....	59
Tabelle 3-18: Auftitration von Ciclosporin.....	60
Tabelle 3-19: Berechnung des Durchschnittsgewichts von Psoriasis-Patienten.....	61
Tabelle 3-20: Rücktitration von Ciclosporin bis zur durchschnittlichen Erhaltungstherapie..	61
Tabelle 3-21: Verwendete Menge an Ciclosporin-Weichkapseln während der Erhaltungstherapie.....	62
Tabelle 3-22: Titration zur Dosisfindung bei einer MTX-Therapie mit Tabletten.....	63
Tabelle 3-23: Titration zur Dosisfindung bei einer MTX-Therapie mit Fertigspritzen.....	64
Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	69
Tabelle 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	73

Tabelle 3-26: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Secukinumab	77
Tabelle 3-27: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Fumarsäureester	77
Tabelle 3-28: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Ciclosporin für das erste Behandlungsjahr.....	78
Tabelle 3-29 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Ciclosporin	79
Tabelle 3-30 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Methotrexat während der Titration – Therapie mit Tabletten.....	79
Tabelle 3-31 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Methotrexat während der Erhaltungstherapie – Therapie mit Tabletten.....	80
Tabelle 3-32 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Methotrexat – Therapie mit Tabletten.....	80
Tabelle 3-33 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Methotrexat während der Titration – Therapie mit Fertigspritzen.....	81
Tabelle 3-34 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Methotrexat während der Erhaltungstherapie – Therapie mit Fertigspritzen	81
Tabelle 3-35 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Methotrexat – Therapie mit Fertigspritzen.....	82
Tabelle 3-36 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge von Methoxsalen und der UV-Gesamtdosis pro Patient und Jahr	83
Tabelle 3-37: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Adalimumab	84
Tabelle 3-38 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Infliximab	84
Tabelle 3-39 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Ustekinumab.....	85
Tabelle 3-40: Berechnung der DDD und Angabe der amtlichen DDD	85
Tabelle 3-41: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
Tabelle 3-42: Kosten der jeweils günstigsten Packungen von Ciclosporin-Weichkapseln pro Stärke und Packungsgröße	91
Tabelle 3-43: Kosten der jeweils günstigsten Packungen von MTX-Tabletten pro Stärke und Packungsgröße	92
Tabelle 3-44: Kosten der jeweils günstigsten Packungen von MTX-Fertigspritzen pro Stärke und Packungsgröße	94
Tabelle 3-45: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	99
Tabelle 3-46: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	112

Tabelle 3-47: 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).....	115
Tabelle 3-48: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Secukinumab...	123
Tabelle 3-49: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Fumarsäureester	124
Tabelle 3-50: Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr für die Titrationsphase von Ciclosporin während des 1. Behandlungsjahres.....	125
Tabelle 3-51: Jahrestherapiekosten für das erste Behandlungsjahr mit Ciclosporin	126
Tabelle 3-52: Jahrestherapiekosten für das zweite Behandlungsjahr mit Ciclosporin.....	127
Tabelle 3-53: Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr während der Titrationsphase im 1. Behandlungsjahr – Therapie mit Tabletten	127
Tabelle 3-54: Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr für Methotrexat – Therapie mit Tabletten.....	128
Tabelle 3-55: Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr während der Titrationsphase im 1. Behandlungsjahr – Therapie mit Fertigspritzen	129
Tabelle 3-56: Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr für Methotrexat – Therapie mit Fertigspritzen.....	129
Tabelle 3-57: Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr für die Phototherapien	130
Tabelle 3-58: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient für Adalimumab....	131
Tabelle 3-59: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von Infliximab	132
Tabelle 3-60: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Ustekinumab ...	132
Tabelle 3-61: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel Secukinumab (pro Patient und insgesamt)	133
Tabelle 3-62: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßigen Vergleichstherapien (pro Patient und insgesamt).....	136
Tabelle 3-63: Erwartete Jahrestherapiekosten für die GKV für die Secukinumab-Patientenanzahl.....	147
Tabelle 3-64: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	157

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AK	Arzneimittelkosten
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
Anwend.	Anwendungen
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AP	Alkalische Phosphatase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d	day (Tag)
DDD	Defined Daily Dose
Destatis	Statistisches Bundesamt
d. h.	das heißt
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMF	Dimethylfumarat
dt.	deutsch
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
g	Gramm
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification

Abkürzung	Bedeutung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBs	Hepatitis-B surface
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes-Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HRI	Health Risk Institute
ICD-10 GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IU	International Unit
i. v.	intravenös
J	Joule
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LPSI	lokaler PASI
Lsgn	Lösungen
MAK	Monoklonale Antikörper
max.	maximal
MDRD	Modifikation of Diet in Renal Disease
MED	Minimale-Erythem-Dosis
mg	Milligramm
MPD	Minimale-Phototoxische-Dosis
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NB	Schmalspektrum (Narrowband)
nm	Nanometer

Abkürzung	Bedeutung
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDE4	Phosphodiesterase-4-Inhibitor
PIIINP	aminoterminales Prokollagen-III-Peptid
PSORS1	Psoriasis Susceptibility Gene 1
PUVA	Psoralen plus Ultraviolett-A
RMP	Risk Management Plan
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Stk.	Stück
Tbl.	Tablette(n)
Th-Zellen	T-Helfer-Zellen
TNF	Tumornekrosefaktor
u. a.	unter anderem
UV	Ultraviolett
W	Woche
z. B.	zum Beispiel
ZK	Zusatzkosten

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.

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Cosentyx[®], Secukinumab, AIN und AIN457A synonym verwendet.

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.

Secukinumab (Cosentyx®) ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, die für eine systemische Therapie in Fragen kommen (1). Die Patientengruppe wird in zwei Subpopulationen aufgeteilt:

- a.) Patienten ohne bisherige konventionelle systemische Therapie (Subpopulation A). Für diese Subpopulation wird Methotrexat als zweckmäßige Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich gewählt.
- b.) Patienten, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (Subpopulation B). Für diese Subpopulation wird der Interleukin-Antagonist Ustekinumab (Stelara®) als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Innerhalb des Dossiers werden zur vereinfachten Bezeichnung der beiden Subpopulationen im Folgenden die Begriffe Subpopulation A und Subpopulation B verwendet.

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).

Aufgrund der hohen Effektivität und des guten Sicherheitsprofils, über das Secukinumab verfügt, kam es während des Zulassungsverfahrens zu umfangreichen Labeländerungen. Dementsprechend wurden im Verlauf des Verfahrens mehrere Beratungsgespräche mit dem G-BA in Anspruch genommen.

Das erste Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA hat am 25. Juni 2012 stattgefunden (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-021(2)). Der G-BA hat darin als zweckmäßige Vergleichstherapie zunächst Adalimumab oder Infliximab festgelegt.

Ein zweites Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 4. November 2013 stattgefunden (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-083 (3)). Der G-BA hat darin als zweckmäßige Vergleichstherapie Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab bestimmt.

Ein drittes Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 29. Januar 2015 stattgefunden (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-127 (4)).

Der G-BA hat darin folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für die Subpopulationen A und B zur Auswahl bestimmt:

- a.) Für Patienten ohne bisherige konventionelle systemische Therapie (Subpopulation A): eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneo-PUVA, orale PUVA, NB-UV-B)

Da die Entwicklungen hin zu einem Anwendungsgebiet bei Patienten ohne bisherige konventionelle systemische Therapie zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung nicht abzusehen waren, gibt es für diese Subpopulation keine aktiv-kontrollierte Vergleichsstudie zum Vergleich von Secukinumab mit den vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Um für diese Subpopulation möglichst schnell eine Evidenzdarstellung zu ermöglichen, wird ein indirekter Vergleich zwischen Secukinumab und Methotrexat dargestellt. Ergebnisse einer orientierenden Literaturrecherche zeigten, dass für die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat die bestmögliche Evidenz zur Berechnung eines indirekten Vergleichs verfügbar war. Daher wird Methotrexat als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Um schnellstmöglich auch direkt vergleichende Evidenz für Subpopulation A zu generieren, hat die Novartis Pharma GmbH zudem eine direkte Vergleichsstudie (CAIN457ADE06) zwischen Secukinumab und Fumarsäureester (Fumaderm®) gestartet.

- b.) Für Patienten, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (Subpopulation B):
Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

Da eine aktiv-kontrollierte Vergleichsstudie zwischen Secukinumab und Ustekinumab vorliegt (CAIN457A2317-Studie), wird Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen.

Zudem hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung am 28.04.2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse geändert. Daraus ergaben sich folgende Änderungen für Subpopulation A:

- Für Patienten ohne bisherige konventionelle systemische Therapie (Subpopulation A): eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (**Balneophototherapie**, orale PUVA, NB-UV-B). Diese Änderungen hatten jedoch keinen Einfluss auf die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat.

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.

Die Informationen zu den Beratungsgesprächen mit der Geschäftsstelle des G-BA basieren auf den Niederschriften (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2012-B-021, 2013-B-082 und 2014-B-127 (2-4)).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® (Stand: 01/2015). 2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-021 - Secukinumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis. 2012.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2013-B-080, 2013-B-081, 2013-B-082 und 2013-B-083 (Secukinumab zur Behandlung der Spondylitis (2013-B-080), der Psoriasis-Arthritis (2013-B-081), der Uveitis (2013-B-082) sowie der Plaque-Psoriasis (2013-B-B-083)). 2014.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-127. 2015.

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 Psoriasis ist eine systemische und multifaktorielle Erkrankung, die sich primär an der Haut manifestiert (1, 2). Bei ihrer Entstehung spielen sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine wichtige Rolle. Sie kann in jedem Alter vorkommen und kann mit Gelenkbeteiligung (Psoriasis-Arthritis) einhergehen (1).

Je nach Schweregrad können die betroffenen Hautareale sehr klein sein oder die gesamte Körperoberfläche umfassen, was als generalisierte Psoriasis bezeichnet wird (2). Es gibt verschiedene Phänotypen der Psoriasis (1). Im Folgenden soll nur auf die Plaque-Psoriasis (auch: Psoriasis vulgaris) eingegangen werden, da diese als relevantes Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Inhalt dieses Dokuments ist.

In einem Beschluss der 67. Versammlung der Weltgesundheitsorganisation wird auf den stigmatisierenden Charakter der Plaque-Psoriasis hingewiesen und gefordert die Erkrankung in die Gruppe der nicht übertragbaren Erkrankungen aufzunehmen. Des Weiteren wird die Notwendigkeit allen Patienten Zugang zu adäquaten Therapiemaßnahmen zu gewähren betont (3).

Beschreibung der Erkrankung

Die Plaque-Psoriasis ist die häufigste klinische Manifestation der Psoriasis (ca. 80 % bis 90 % aller Psoriasis-Erkrankungen). Sie ist eine chronische Erkrankung, die in die Stadien mild und mittelschwer bis schwer eingestuft wird (4). Sie manifestiert sich meistens erstmalig während der Pubertät, kann aber auch erst in späteren Lebensjahren auftreten. Die Krankheit verläuft bei jedem Patienten unterschiedlich und kann schubweise auftreten, wobei einzelne Schübe mit Blick auf die Symptomatik bei jedem Patienten individuell verlaufen. Faktoren wie Infektionen oder Stress können eine Erkrankung auslösen, sowie zu Schüben führen und dadurch negativ zum Krankheitsverlauf beitragen (5). Die folgenden Körperstellen sind am häufigsten (Prädilektionsstellen) von Schuppenflechtenherden betroffen (2, 6): Streckseiten der Arme, Handrücken, Knie, tiefer Rücken/Gesäß, Kopfhaut, Bauchnabel und Körperfalten (z. B. die Analfalte). Innerhalb der Plaque-Psoriasis gibt es zwei Phänotypen (2): die chronisch-stationäre Form und die akut-exanthematische (Psoriasis guttata) Form.

Bei der chronisch-stationären Form sind die betroffenen Areale auf einzelne Körperstellen beschränkt. Hier kommt es zunächst zu einzelnen erythemato-squamösen Plaques, die sich im Zeitverlauf vergrößern und mit anderen Plaques zusammenschließen können. Die betroffenen Areale zeigen dicke, fest haftende, gelb bis silbrig glänzende Schuppen (1, 2, 6). Bei der akut-exanthematischen Form erscheinen die Psoriasis-Plaques verteilt über den ganzen Körper als kleine Effloreszenzen von 0,1 cm bis 1,5 cm (2).

Bei beiden Phänotypen sind die Hautveränderungen durch drei Charakteristika gekennzeichnet: Rötung (Erythem), Schuppung (Desquamation) und Verdickung der Haut (Induration). Als Folge kann der Patient unter starkem Juckreiz leiden (7).

Bei Plaque-Psoriasis-Patienten können auch die Nägel betroffen sein. Dabei können die Fingernägel als Folge eines gestörten Nagelwachstums (subunguale Onychodystrophie) z. B. eingerissen, zersplittert, verdickt oder komplett zerstört sein (2). Häufig treten auch die sogenannten Tüpfel- oder Grübchennägel oder eine gelbliche Verfärbung der Nägel (Ölflecken) auf (8). Eine Nagelbettbeteiligung (distale Oncholyse) kann zudem mit starken Schmerzen und Funktionseinschränkungen einhergehen (2).

Des Weiteren können Entzündungen der mittleren Augenhaut (Uveitis) oder der Gelenke (Psoriasis-Arthritis) vorkommen (9). Neben der Gelenkbeteiligung können bei der Psoriasis-Arthritis auch die Sehnscheiden entzündet sein (Enthesitis) (10). Tritt die Plaque-Psoriasis vermehrt auf der Kopfhaut auf, können die Haarfollikel in ihrer physiologischen Funktion beeinträchtigt werden und zu einem Psoriasis-bedingten Haarausfall führen (Alopecia psoriatica) (11).

Wie auch bei anderen multifaktoriellen Erkrankungen haben genetische und Umweltfaktoren bzw. exogene Triggermechanismen eine wichtige Bedeutung bei der Entstehung der Plaque-Psoriasis. Der genetische Anteil am Psoriasisrisiko wird auf 60 % bis 70 % geschätzt (1). Es wird davon ausgegangen, dass mehrere genetische Faktoren zusammenspielen, wobei besonders das HLA-CW*0602-Allel im Suszeptibilitätslocus PSORS1 auf Chromosom 6p21 eine bedeutende Rolle spielt (12). Infektionen, Rauchen, Stress und bestimmte Medikamente können zudem auslösend für die Erkrankung sein und/oder den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen (6).

Durch die genannten Faktoren wird bei der Pathogenese der Plaque-Psoriasis ein fehlgesteuerter immunologischer Prozess eingeleitet. Zellen des angeborenen Immunsystems, z. B. plasmazytoide dendritische Zellen, werden zu Beginn der Entzündungskaskade fälschlicherweise aktiviert und sezernieren Botenstoffe wie Interleukine, Interferone oder TNF- α . Diese Botenstoffe wirken entzündungsfördernd (pro-inflammatorisch) und aktivieren myeloide dendritische Zellen. Im nächsten Schritt der Entzündungskaskade präsentieren die aktivierten myeloiden dendritischen Zellen Antigene auf ihrer Zelloberfläche und sezernieren die pro-inflammatorischen Botenstoffe IL-12 und IL-23. Damit wird ein pathologischer Prozess im adaptiven Immunsystem eingeleitet (1, 13).

Naïve T-Zellen differenzieren zu T-Helfer-Zellen (Th1 und Th17) und aktivieren die zellvermittelte Abwehr des adaptiven Immunsystems. Diese differenzierten Effektorzellen wandern ins Gewebe der Haut, wo sie körpereigene Zellstrukturen der Haut als körperfremd erkennen. Des Weiteren sezernieren die Effektorzellen pro-inflammatorische Botenstoffe, wie z. B. IL-17A, welche auf die hornbildenden Zellen (Keratinozyten) in der Epidermis wirken. Dadurch wird eine Hyperproliferation der Keratinozyten ausgelöst und die Produktion antimikrobieller Peptide und weiterer Botenstoffe wie Chemokine induziert.

IL-17A stellt somit eine wichtige Verbindung zwischen adaptivem Immunsystem und Keratinozyten in der Pathogenese der Plaque-Psoriasis dar. Demnach eignet sich die Hemmung von IL-17A als direkter und zielgerichteter Therapieansatz bei der Plaque-Psoriasis (1, 13).

Die gesteigerte Proliferation und eine gestörte Ausreifung der Keratinozyten sind die Ursache für die in der Plaque-Psoriasis beobachtete Hyperparakeratose. Diese Eigenschaft und die bereits beschriebene Hyperproliferation führen schließlich zu der Psoriasis-typischen Schuppung der Haut (14).

Die antimikrobiellen Peptide und Chemokine wirken rückkoppelnd auf die Zellen des angeborenen Immunsystems, die am Anfang der Signalkaskade stehen, sodass der Entzündungsprozess in der Haut weiter verstärkt wird. Zudem bewirken die Chemokine, dass weitere Immunzellen wie neutrophile Granulozyten in das entzündete Gewebe einwandern. Als Folge können sterile Mikroabszesse entstehen. Des Weiteren wird durch die Entzündungskaskade eine Umstrukturierung des Gewebes induziert. Eine Erweiterung und Vermehrung von oberflächennahen Blutgefäßen führt zudem zu der typischen Rötung in der Plaque-Psoriasis (13, 14).

Darüber hinaus ist die Plaque-Psoriasis als systemische Erkrankung auch mit verschiedenen anderen Erkrankungen (Komorbiditäten) assoziiert. Dazu gehören chronisch entzündliche Erkrankungen, die überlappende Krankheitsmechanismen haben können, wie z. B. die ankylosierende Spondylitis oder die Rheumatoide Arthritis. Sie wird bei Plaque-Psoriasis-Patienten vierfach häufiger diagnostiziert als bei Patienten ohne psoriatische Beteiligung (1). Zudem werden chronisch entzündliche Darmerkrankungen und metabolische Veränderungen, u. a. Diabetes mellitus Typ II, Adipositas und arterielle Hypertonie mit einer Plaque-Psoriasis assoziiert (15-17).

Adipositas und arterielle Hypertonie sind auch aus versorgungspolitischer Sicht bedeutsam, was in einer eigens für dieses Dossier durchgeführten Analyse von GKV-Routinedaten deutlich wird (Abschnitt 3.2.3). Über die bekannten Komorbiditäten hinaus traten vermehrt Rückenschmerzen, Akkomodationsstörungen und Refraktionsfehler bei Plaque-Psoriasis-Patienten auf, für die medizinische Leistungen erbracht wurden (18).

Weiterhin existiert ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall (19). Ferner gibt es starke Hinweise, dass es eine Assoziation mit psychischen Störungen, beispielsweise Affektstörungen und Depressionen, gibt (20).

Diagnose und Einteilung der Krankheitsstadien

Die Diagnose der Plaque-Psoriasis erfolgt fast ausschließlich durch die typische Morphologie der Effloreszenzen und wird bei zwei von drei Patienten (Erstdiagnosen) vom Dermatologen gestellt (1, 18). Dazu werden das Erscheinungsbild der Haut einschließlich der Kopfhaut und die Nägel des Patienten untersucht. Aufgrund der genetischen Prädisposition geht die Familienhistorie in die Diagnosestellung und -sicherung ein. Hierzu wird der Patient insbesondere zu erblichen Vorbelastungen (Familiengeschichte mit Psoriasis) befragt. Zudem werden Fragen zu den äußeren Lebensumständen (z. B. Stressbelastung), weiteren Erkrankungen und der Einnahme von Medikamenten gestellt (21).

Ein weiteres Diagnosekriterium für die Plaque-Psoriasis ist das Auspitz-Phänomen (22). Dabei wird mit einem Holzspatel über die psoriatische Hautläsion gekratzt, wodurch sich die obersten Hornschuppen lösen. Morphologisch erinnern diese Schuppen an abgekratztes Kerzenwachs (Kerzenwachsphänomen). Zurück bleibt eine dünne, glänzende Oberfläche (Phänomen des letzten Häutchens), auf der nach erneutem Kratzen punktförmigen Blutaustritte entstehen können. (22).

Kann eine Diagnose auf Basis der genannten Punkte nicht eindeutig gestellt werden, sollte eine histologische Untersuchung (Biopsie) des betroffenen Hautareals durchgeführt werden (23).

Da der Plaque-Psoriasis ähnliche Hautsymptome auch bei kutanen Infektionskrankheiten auftreten können, sollte differenzialdiagnostisch eine Infektion der Haut (z. B. Tinea, Pityriasis rosea oder sekundäre Syphilis) im Vorfeld durch geeignete Tests ausgeschlossen werden (1, 14, 24). Zudem sind ein Ekzem und das kutane T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides) auszuschließen (24). Bei Hautveränderungen in Bereichen, wo sich gegenüberliegende Hautflächen berühren (intertriginöse Räume), wie z. B. die Achselhöhle oder die Gesäßfalte, ist abzuklären, ob es sich um einen Intertrigo handeln könnte (1). Eine Psoriasis-Arthritis kann durch den Ausschluss von artikulären Manifestationen (z. B. Schwellung, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit der Gelenke) ausgeschlossen werden (25).

In Deutschland wird den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Einteilung der Krankheitsstadien gefolgt. Darin finden folgende Instrumente Verwendung (1):

- BSA:

Mittels BSA wird der Prozentsatz der erkrankten Körperoberfläche ermittelt. Zur Vereinfachung der Berechnung wird die Handinnenfläche des Patienten als Flächenmaß verwendet, welche näherungsweise ein Prozent der Körperfläche ausmacht (1, 2).

- PASI:

Mittels PASI wird die Ausprägung der Symptome Erythem (Rötung), Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberflächen für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine ermittelt. Eine zuverlässige Einschätzung des Schweregrades einer Plaque-Psoriasis ist mit diesem Index nur für mittelschwere bis schwere Erkrankungen möglich (1).

- DLQI:

Der DLQI ist ein Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Er enthält Fragen zu den sechs Domänen Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt.

Bis 2010 wurden die Plaque-Psoriasis-Schweregrade ausschließlich mittels BSA und PASI definiert. Da die Beeinträchtigung der Gesundheits-bezogenen Lebensqualität in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen hat, wurden die Kriterien zur Einteilung der Schweregrade im Rahmen eines europäischen Konsensus ab 2011 um den DLQI erweitert und wie folgt definiert (1, 4):

- Leichte Plaque-Psoriasis: $BSA \leq 10$ und $PASI \leq 10$ und $DLQI \leq 10$

- Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis: ($BSA > 10$ oder $PASI > 10$) und $DLQI > 10$

Der PASI gilt in vielen Studien (Register-, klinische und nicht-interventionelle Studien) als Goldstandard zur Ermittlung des Schweregrades. Dies wird auch durch den G-BA Beschluss zur Balneophototherapie verdeutlicht, da der Hauptfokus zur Definition der Krankheitsschwere auf den PASI gelegt wurde (26). Zudem wird in klinischen Studien häufig eine globale Einschätzung des Arztes zur Schwere der Erkrankung erhoben, wozu ein standardisierter Fragenbogen (Physician's Global Assessment) verwendet wird.

Alle Instrumente werden zudem in dermatologischen Arztpraxen zur Ermittlung des Schweregrades verwendet (1, 27, 28).

Krankheitslast

Die Plaque-Psoriasis ist eine chronische Erkrankung und geht sehr oft mit einer hohen Beeinträchtigung der Lebensqualität einher, die insbesondere aufgrund der körperlichen Symptome (z. B. Juckreiz und Spannungsgefühl der Haut), Stigmatisierung und des chronischen Krankheitsverlaufes entsteht (2).

Über den Einfluss der Plaque-Psoriasis auf die Mortalität ist nur sehr wenig bekannt. Eine erhöhte Mortalität mit einer um ca. drei bis vier Jahre verkürzten Lebenserwartung wird insbesondere für jüngere Patienten mit schwerer Schuppenflechte und aufgrund der Kardio-vaskulären Komorbidität angenommen. Ein erhöhtes Risiko bei einer leichten bis mittelschweren Plaque-Psoriasis wurde hingegen nicht beobachtet (29).

Die bei der Plaque-Psoriasis einfließenden Morbiditätsaspekte sind körperliche Beschwerden, die aus den Symptomen Rötung, Verhärtung, Schuppung und Juckreiz hervorgehen. Die daraus resultierende erhöhte Empfindlichkeit, Spannung oder Schmerzen der Haut sind weitere die Morbidität bestimmende Faktoren. Die Krankheitslast korreliert dabei mit dem Schweregrad und dem chronischen Charakter der Erkrankung (30). Die Symptome können zudem zu körperlichen Einschränkungen führen (31). So können beispielsweise Plaque-Psoriasis-bedingte schmerzhafte Entzündungen der Nägel Einschränkungen im täglichen Leben verursachen (32).

Weiterhin treten vermehrt psychosoziale Probleme bei Plaque-Psoriasis-Patienten auf. Am häufigsten werden Scham, Wut, Ängste und Schwierigkeiten bei täglichen Aktivitäten und der Teilhabe am sozialen Leben geäußert. Dabei werden Scham und Ängste bei Frauen besonders häufig beobachtet, was auf die Sichtbarkeit der Symptome und die damit einhergehende negative Beeinflussung des äußeren Erscheinungsbildes und des Selbstwertgefühls zurückzuführen ist. Viele Patienten berichten zudem, dass Hobbys oder einer beruflichen Tätigkeit häufig nicht nachgegangen werden kann. Ferner werden vermehrt krankheitsbedingte Fehltage oder eine Beeinträchtigung der Produktivität bei erwerbstätigen Patienten angegeben (33, 34).

Die Beeinträchtigungen der Lebensqualität sind in einem hohen Maß mit dem Schweregrad und der Lokalisation der Plaque-Psoriasis assoziiert. Schwere Formen der Erkrankung können zu Depressionen oder Angstzuständen führen, welche oft mit Alkoholmissbrauch assoziiert sind (33, 35). In einer Patientenbefragung wurde zudem eine Beeinträchtigung der Lebensqualität festgestellt, die mindestens vergleichbar mit der einer Krebs- oder kardiovaskulären Erkrankung gleichzusetzen ist (1, 36).

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (37).

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden im Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

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.

Therapeutischer Bedarf/Therapieziele

Die Plaque-Psoriasis ist eine chronische, nicht heilbare Erkrankung. Eine Untersuchung zur Behandlungsqualität in Deutschland zeigt, dass die Krankheitsschwere auch unter regelmäßig betreuten Patienten relativ hoch ist und die Lebensqualität teilweise deutlich eingeschränkt bleibt. Dies deutet darauf hin, dass die Behandlung der Patienten noch nicht effizient genug ist und eine Unterversorgung in Deutschland besteht (1). Die Plaque-Psoriasis wurde auch von der Weltgesundheitsorganisation als schwerwiegende Erkrankung eingestuft, deren Therapie in den länderspezifischen Gesundheitsinstitutionen verbessert werden sollte (3, 38).

Das primäre Therapieziel ist die möglichst dauerhafte Erscheinungsfreiheit, also die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Plaque-Psoriasis (1). Realistisch betrachtet ist dieses Ziel aufgrund des chronischen Charakters dieser nicht-heilbaren Erkrankung jedoch mit den aktuellen Therapieoptionen nicht vollständig erreichbar. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie, die den Europäischen Therapiezielekonsensus integriert hat, wird mindestens eine Verbesserung des PASI um 75 % (PASI 75 Response) als Therapieziel angestrebt (1). Um den therapeutischen Bedarf von Plaque-Psoriasis-Patienten zu erfüllen bzw. zu dessen Deckung beizutragen, sind die folgenden Ziele zu berücksichtigen:

- Eine hohe Wirksamkeit der Therapie, um die Krankheitsschwere zu minimieren
- Eine schnell eintretende und langfristige Wirksamkeit der Therapie, um den Entzündungsprozess rasch zu unterdrücken und eine lange Symptommfreiheit zu erzielen (Nachhaltigkeit)
- Eine Verbesserung der Lebensqualität
- Eine gute Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie

Langfristig soll eine verminderte Krankheitsaktivität auch zu einer Reduktion der Mortalität durch Komorbidität führen.

Wie in Deutschland wird auch in Großbritannien eine PASI 75 Response als Therapieziel angestrebt. Als weiteres Ziel wird in beiden Ländern eine Verbesserung der Lebensqualität, erhoben durch den DLQI (Lebensqualitäts-Fragebogen), verfolgt. Im Vergleich dazu wurde in einer Arbeit aus Spanien sogar eine PASI 90 Response (Verbesserung des PASI um 90 %) als optimales Therapieziel diskutiert (39).

Obwohl das Erreichen einer PASI 75 Response als gängiges Therapieziel in Europa gilt, konnte gezeigt werden, dass eine PASI 90 Response einen wesentlich stärkeren Einfluss auf die Verbesserung der Lebensqualität hat und somit mit einer Verbesserung des DLQI korreliert. Daten aus klinischen Studien von IL-17-Inhibitoren zeigen, dass die Mehrheit der Patienten eine PASI 90 Response erreicht, sodass nach der Markteinführung dieser neuen Biologika langfristig eine PASI 90 Response als Therapieziel angestrebt werden könnte (40).

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten/Therapie der Erkrankung

Die Therapie wird vom Dermatologen individuell auf den Patienten zugeschnitten. Neben dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ausmaß an Beeinträchtigung der Lebensqualität sollen laut S3-Leitlinie folgende individuelle Parameter bei der Wahl der geeigneten Therapie berücksichtigt werden (1):

- Lokalisation der Erkrankung (sichtbarer Bereich, Genitalbereich)
- Besondere Symptome (Juckreiz)
- Response bzw. Ansprechen auf Therapien
- Krankheitslast
- Notwendigkeit stationärer und rehabilitativer Maßnahmen in der Vergangenheit
- Notwendigkeit einer kontinuierlichen medizinischen Versorgung und Therapie

Unter Berücksichtigung der genannten Parameter sollte eine Therapie individuell ausgewählt werden. Die Therapiemöglichkeiten und verwendeten Arzneimittel werden in Tabelle 3-1 aufgelistet.

Tabelle 3-1: Empfohlene Arzneimittel der S3-Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der Plaque-Psoriasis
Topische Therapie		
Calcineurin-Inhibitoren ^a (z. B. Pimecrolimus (Elidel [®]))	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung: 1-2 x/d • Individuelle Therapieanpassung in der Langzeittherapie 	Hohe Wirksamkeit in den kortikoidsensiblen Arealen Gesicht, Körperfalten und Genito-Anal-Bereich (1, 41)
Dithranol (Psoradexan [®])	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn mit 0,5 %iger Zubereitung für die Langzeittherapie oder 1 %iger für die Kurzkontakt-Therapie, dann nach Verträglichkeit steigern 	Bei subakuter und chronischer Plaque-Psoriasis (42)
Glukokortikoide (z. B. Mometasonfuroat (Monovo [®]))	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung: 1x/d • Die Anwendung sollte nicht längerfristig (länger als 3 Wochen) erfolgen 	Zur symptomatischen Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen, die auf eine äußerliche Behandlung mit Glukokortikoiden ansprechen, wie z. B. atopische Dermatitis und Psoriasis (davon ausgenommen ist eine ausgedehnte Plaque-Psoriasis) (43)

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der Plaque-Psoriasis
Laser ^b	<ul style="list-style-type: none"> Excimer-Laser, monochromat. UV-B-Licht (308 nm) 	Siehe Phototherapie (1)
Tazaroten (Tazorac [®]) ^c	<ul style="list-style-type: none"> Beginnend 1 x/d abends Tazaroten-Gel 0,1 % für ca. 1-2 W Langzeittherapie: Tazaroten-Gel 0,1 % 1 x/d 	Für die topische Anwendung (44)
Steinkohlenteer (Lorinden [®] Teersalbe) ^d	<ul style="list-style-type: none"> 5-20 % Salbenzubereitungen oder Gele zur lokalen Therapie, einige Stunden 1 x/d Keine Langzeitanwendung 	Nur unter sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegenüber dem kanzerogenen Risiko und unter Berücksichtigung risikoärmerer und therapeutischer Alternativen (45)
Vitamin D ₃ (z. B. Calcipotriol (Daivonex [®]))	<ul style="list-style-type: none"> 1-2 x/d auf betroffene Hautstellen, maximal 30 % der Körperoberfläche Langzeittherapie: 1-2 x/d, bis zu 100 g/W bis zu einem Jahr 	Für die kleinflächige äußerliche Anwendung (46)
Systemische Therapie		
Ciclosporin (Immunosporin [®] und Sandimmun Optoral [®] Weichkapseln)	<ul style="list-style-type: none"> Initialdosis: 2,5 mg/kg KG/d in 2 Einzeldosen aufgeteilt Nach einem Monat: schrittweise Dosiserhöhung um ca. 1 mg/kg KG/d alle 4 W auf max. 5 mg/kg KG/d Dosisreduktion nach erfolgreichem Ansprechen z. B. um 50 mg alle 4 W auf minimal wirksame Dosis Erhaltungstherapie: 2,5-3,5 mg/kg KG/d Kontinuierlich, max. Therapiedauer 2 Jahre Orale Einnahme 	Behandlung bei schwersten therapieresistenten Formen der Psoriasis, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (1, 47, 48)

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der Plaque-Psoriasis
Fumarsäureester (z. B. Fumarsäurealkylester (Fumaderm®initial und Fumaderm®))	<ul style="list-style-type: none"> • Je nach individueller Verträglichkeit erfolgt eine wöchentliche Steigerung um je eine magensaftresistente Tablette Beginn mit Fumaderm® initial: 1. W: 1x täglich eine Tbl. abends 2. W: 2x täglich eine Tbl., jeweils eine morgens und abends 3. W: 3x täglich eine Tbl., jeweils eine morgens, mittags und abends ab der 4. W Therapie mit Fumaderm®: 4. W: 1x täglich eine Tbl. abends 5. W: 2x täglich eine Tbl., jeweils eine morgens und abends 6. W: 3x täglich eine Tbl., jeweils eine morgens, mittags und abends 7. W: 4x täglich eine Tbl., jeweils eine morgens und mittags und zwei abends 8. W: 5x täglich eine Tbl., davon jeweils zwei morgens und abends und eine mittags 9. W: 3x täglich zwei Tbl., jeweils zwei morgens, mittags und abends (maximale Dosis) • In vielen Fällen ist die Einnahme der maximalen Dosis nicht erforderlich. Mit ersten Therapieeffekten ist erfahrungsgemäß in der 4. bis 6. Behandlungswoche zu rechnen. • Langzeittherapie: Individuelle Dosisanpassung • Orale Einnahme 	Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist (49)
Methotrexat (z. B. Methotrexat (MTX HEXAL®))	<ul style="list-style-type: none"> • Induktionstherapie: einmalig 7,5 mg/W, danach schrittweise Erhöhung um 5 - 7,5 mg/W • Langzeittherapie: 5-22,5 mg/W in Abhängigkeit von der Wirkung • Orale oder subkutane Einnahme 	Bei schwerer Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (50)

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der Plaque-Psoriasis
Phototherapie (z. B. Balneophototherapie)	<ul style="list-style-type: none"> • 3 bis 5 Anwendungen pro W, jedoch max. 35 Einzelanwendungen pro Behandlungszyklus. Beginn eines neuen Zyklus frühestens 6 Monate nach dem letzten Zyklus. • Individuelle Dosierung nach Hauttyp, alternativ: • UV-B: 70 % der minimalen Erythem-Dosis • Orale PUVA: 75 % der minimalen phototoxischen Dosis • Bade-/Creme-PUVA: 20-30 % der minimalen phototoxischen Dosis • Steigerung gemäß Erythem-bildung 	<p>Zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris vor allem bei großflächiger Erkrankung empfohlen (1).</p> <p>Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf eine topische Therapie.</p> <p>Begleitend zu einer topischen Therapie (6)</p>
Retinoide (z. B. Acitretin (Acicutan®))	<ul style="list-style-type: none"> • 0,3-0,5 mg/kg KG/d für ca. 4 W, dann ggf. 0,5-0,8 mg/kg KG • Langzeittherapie: Individuelle Dosierung abhängig von Ergebnis und Verträglichkeit • Orale Einnahme 	Bei großflächigen und schweren refraktären Formen (51)
Biologika		
TNF- α -Inhibitoren Etanercept (Enbrel®) Adalimumab (Humira®)	<ul style="list-style-type: none"> • Induktionstherapie in den ersten 12 W: 2 x 50 mg/W (Hochdosis) oder 2 x 25, 1 x 50 Langzeittherapie: 2 x 25 mg/W, 1 x 50 mg/W • Subkutan • Induktionstherapie: einmalig 80 mg Langzeittherapie: 40 mg alle 2 W • Subkutan 	<p>Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt. (52)</p> <p>Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt (53)</p>

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der Plaque-Psoriasis
Infliximab (Remicade®)	<ul style="list-style-type: none"> Induktions- und Erhaltungstherapie: 5 mg/kg KG (Initial: Infusionen an d 0, W 2 und W 6; Erhaltungstherapie: alle 8 W) Intravenös 	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (54)
IL-12/23-Inhibitor (Ustekinumab (Stelara®))	<ul style="list-style-type: none"> Induktionstherapie: 45 mg (bei > 100 kg KG: 90 mg) in W 0 und 4 Erhaltungstherapie: 45 mg (bei > 100 kg KG: 90 mg) alle 12 W Subkutan 	Wenn auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, MTX oder PUVA, nicht angesprochen wurde oder wenn eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt (55)
Neu zugelassene Arzneimittel, die in der S3-Leitlinie noch nicht berücksichtigt wurden		
IL-17A-Inhibitor (Secukinumab (Cosentyx®))	<ul style="list-style-type: none"> Induktionstherapie: 2 x 150 mg in W 0, 1, 2 und 3 danach Erhaltungstherapie: ab W 4 monatlich 2 x 150 mg Subkutan 	Angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (37)
PDE4-Inhibitor (Apremilast (Otezla®))	<ul style="list-style-type: none"> initiale Titration: <ol style="list-style-type: none"> 1. Tag: 1 x 10 mg (morgens) 2. Tag: 2 x 10 mg (morgens und abends) 3. Tag: morgens 1 x 10 mg, abends 20 mg 4. Tag: 2 x 20 mg (morgens und abends) 5. Tag: morgens 1 x 20 mg, abends 1 x 30 mg 6. Tag: 2 x 30 mg (morgens und abends) danach: 30 mg 2x/d (morgens und abends) Orale Einnahme 	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben (56)
<p>a: Calcineurin-Inhibitoren werden zwar von der S3-Leitlinie als Therapieoption bei der Plaque-Psoriasis empfohlen, sie sind aber nicht zur Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassen.</p> <p>b: Die Lasertherapie ist nicht zur Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassen.</p> <p>c: Tazaroten wird zwar noch in der S3-Leitlinie empfohlen (1), ist in Deutschland aber nicht mehr erhältlich.</p> <p>d: Steinkohleteer hat in der deutschen S3-Leitlinie eine Negativbewertung erhalten (1)</p> <p>KG: Körpergewicht W: Woche d: day (Tag) Quelle:(1, 6)</p>		

Sind nur wenige Areale mit einer geringen Hautfläche betroffen (milde Psoriasis: BSA \leq 10 und PASI \leq 10), wird eine topische Therapie empfohlen (6).

Ist die Haut großflächig erkrankt oder bei fehlendem Ansprechen auf eine topische Therapie, wird ergänzend eine systemische Therapie empfohlen. Diese Therapieform wird meistens bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis angewandt (6).

Bei Unverträglichkeiten, Gegenanzeigen oder fehlendem Ansprechen auf eine systemische konventionelle Therapie mit Fumarsäureestern, Methotrexat, Ciclosporin, Retinoiden oder Phototherapien (wie z. B. PUVA) wird die Umstellung auf Biologika empfohlen (1, 6). Die in der Behandlung der mittelschweren und schweren Plaque-Psoriasis zur Anwendung kommenden Biologika richten sich spezifisch gegen Zytokine, welche immunpathologisch für die Entstehung und Erhaltung der Plaque-Psoriasis bedeutsam sind. Bis zur Zulassung von Secukinumab ließen sich die zugelassenen Biologika in zwei Gruppen einteilen: TNF- α -Inhibitoren und IL-12/23-Inhibitoren (57).

Des Weiteren ist der Phosphodiesterase-4-Inhibitor (PDE-4-Inhibitor) Apremilast (Otezla[®]) seit Januar 2015 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-List (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, zugelassen (56). Apremilast hemmt das Enzym PDE-4, wodurch indirekt die Produktion von Entzündungsmediatoren moduliert wird, die bei der Entstehung der Plaque-Psoriasis eine wichtige Rolle spielen. Apremilast wird oral zweimal täglich, jeweils morgens und abends, im Abstand von 12 Stunden eingenommen. Zu Beginn erfolgt eine Auftitration bis zu einer maximalen Dosis von 30 mg pro Tag (56).

In jedem Fall wird zur Stabilisierung des Hautzustandes begleitend eine Basistherapie mit Emollientia (rückfettenden und pflegenden, wirkstofffreien Cremes, Salben und Lotionen) empfohlen. Zudem kann eine topische Zubereitung von Harnstoff (3 % bis 10 %) und Salicylsäure (3 % bis 10 %) als Basistherapie verabreicht werden (1, 6). Als begleitende Therapie können auch eine Klimatherapie oder eine psychosoziale Therapie verordnet werden. Bei der Klimatherapie werden längere Aufenthalte in sonnenreichen Regionen oder an mineralhaltigen natürlichen Gewässern (z. B. Totes Meer) empfohlen (6).

Bedarfsdeckung durch Secukinumab

Bei der Behandlung einer chronischen mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis sollte eine möglichst weitgehende, lange Symptom- und Erscheinungsfreiheit, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine gute Verträglichkeit der Behandlung erzielt werden. Aufgrund der langen Leidensgeschichte der Patienten ist auch eine schnelle Wirkung für die Lebensqualität der Patienten von großer Bedeutung (2, 58).

Biologika im Vergleich zu konventionell systemischen Therapien

Wirksamkeit

Im Vergleich zu den konventionellen systemischen Therapien wie z. B. MTX, Ciclosporin oder Fumarsäureester zeigen Biologika eine höhere Wirksamkeit (57, 59). Sie zeigen auch noch nach Versagen der genannten Therapien eine Verbesserung der Symptomatik (60, 61).

Sicherheit

Da Biologika wie Secukinumab spezifisch in den Entzündungsprozess der Plaque-Psoriasis eingreifen, erfolgt eine gezielte Wirkung im Körper. Im Vergleich dazu haben konventionelle systemische Therapien eine breite immunmodulierende/-supprimierende Wirkung (1). Zudem zeigen konventionelle systemische Therapien in der Langzeitbetrachtung oft ein hohes Maß an Toxizität, was Therapiewechsel erforderlich macht (60). Die TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Infliximab zeigen, bedingt durch den vergleichbaren Wirkmechanismus, Folge-Effekte wie Immunogenitätsrisiken (53, 54). Zudem kann es bei der Behandlung mit Biologika zu unerwünschten Reaktionen an der Injektionsstelle kommen (52-55). Biologika verfügen in der Langzeitbetrachtung jedoch im Vergleich zu konventionellen systemischen Therapien über eine überlegene Sicherheit und Verträglichkeit (57).

Lebensqualität

Insbesondere bei dem Biologikum Secukinumab ist hervorzuheben, dass es in klinischen Zulassungsstudien eine sehr schnelle (PASI 50 Response zu Woche 3) und hohe Wirksamkeit gezeigt hat (Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75 Response nach acht Wochen, PASI 90 Response zu Woche 12: 54,2 %) (62), wodurch sich nicht nur die Krankheitsaktivität, sondern auch die Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutlich verbesserten (63). Es ist anzunehmen, dass sich eine Therapie mit Secukinumab somit positiv auf die Teilhabe am sozialen Leben oder gesundheitsökonomische Faktoren wie z. B. die Reduktion von krankheitsbedingten Fehltagen oder krankheitsspezifischen Kosten für Patienten mit wiederholtem Therapieversagen auswirken wird.

Secukinumab im Vergleich zu anderen Biologika

Secukinumab weist einen neuartigen Wirkmechanismus auf, der es erlaubt, das der Psoriasis zugrundeliegende Entzündungsgeschehen gezielt zu unterbrechen. Dadurch ergeben sich folgende Vorteile:

- Secukinumab zeigt im direkten („head-to-head“) Vergleich zu Etanercept einen sehr schnellen Wirkeintritt. Patienten unter Secukinumab zeigten bereits nach drei Wochen eine 50 %-ige PASI Verbesserung (62).
- Secukinumab zeigt eine starke und stabile Wirksamkeit. In der aktiv-kontrollierten FIXTURE-Studie zeigten 54,2 % aller Patienten eine PASI 90 Response zu Woche 12, was mit einer fast vollständigen Symptombefreiheit einhergeht. Im Vergleich dazu erreichten nur 20,7 % Patienten unter Etanercept eine PASI 90 Response. Zudem hielt die PASI 90 Response bei 72,4 % der Secukinumab-Patienten bis Woche 52 an (62) (Zweijahresdaten werden in Kürze erwartet.)

- Die Behandlung von Secukinumab führt zu einer verbesserten Lebensqualität. Obwohl das Erreichen einer PASI 75 Response als gängiges Therapieziel in Europa gilt, konnte gezeigt werden, dass eine PASI 90 Response mit einer fast zweifach verbesserten Lebensqualität einhergeht, was bei einer PASI 75 Response nicht beobachtet wurde (40). Daten aus der FIXTURE-Studie zeigen, dass die Mehrheit der Patienten nicht nur eine PASI 90 Response erreichte, sondern auch eine signifikante Verbesserung des DLQI (62).
- Secukinumab verfügt über ein gutes Sicherheitsprofil, das hinsichtlich des Auftretens aller unerwünschten Ereignisse vergleichbar mit dem anderer Biologika ist. Daten der FIXTURE-Studie zeigen z. B., dass unter Secukinumab bei 55,5 % aller Patienten und unter Etanercept bei 57,6 % aller Patienten unerwünschte Ereignisse auftraten (62). In der CLEAR-Studie war die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen zwischen den Behandlungsarmen Secukinumab und Ustekinumab ebenfalls vergleichbar (siehe Modul 4 Tabelle 4-55). Antikörper gegen Secukinumab wurden in lediglich 0,4 % aller Patienten gebildet und führten in keinem Fall zum Studienabbruch (62).

Aufgrund der beschriebenen Daten wurde Secukinumab als erstes Biologikum am 15. Januar 2015 von der Europäischen Kommission zur systemischen Erstlinientherapie für Plaque-Psoriasis zugelassen.

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.

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen (siehe Quelle (69)). Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt (siehe Quelle (69)).

Zur Prävalenz und Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis steht nur begrenzt Literatur zur Verfügung.

Neben einer händischen Literaturrecherche wurde zur Erweiterung der Datenbasis, eine GKV-Routinedatenanalyse des HRI basierend auf einer retrospektiven, nicht vergleichenden Analyse durchgeführt (64).

Ausgehend von den Ergebnissen dieser GKV-Routinedatenanalyse wurde die Prävalenz der Psoriasis in Deutschland in vier Schritten berechnet. Die Angaben wurden mit Literaturquellen abgeglichen.

Die Inzidenz wurde auf Basis der Literaturquellen und den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse abgeleitet.

In den folgenden Abschnitten wird zunächst die Methodik der GKV-Routinedatenanalyse als Hauptquelle für die nachfolgenden Berechnungen dargestellt. Anschließend werden die Prävalenz und danach die Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis und deren Abhängigkeiten vom Alter, Geschlecht und Gewicht der Patienten dargestellt. Abschließend wird eine Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung über die nächsten fünf Jahre vorgenommen.

Methodik der GKV-Routinedatenanalyse

Datenbasis

Zur Analyse wurde eine Population von Versicherten mit einer im Jahr 2010 diagnostizierten Psoriasis herangezogen. Dazu wurden anonymisierte Routinedaten von ca. sieben Millionen GKV-Versicherten aus der HRI-Forschungsdatenbank verwendet. Daraus wurde eine in Bezug auf Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe gebildet (stratifiziert nach Alters- und Geschlechtsangaben von DeStatis).

Die auswertbare Stichprobengröße liegt bei 2,8 Millionen Versicherten. Die HRI-Datenbank erfasst Stammdaten, wie z. B. Alter und Geschlecht, sowie Abrechnungsdaten zu Arzneimittelverordnungen, ambulanten und stationären Leistungen (64).

In der Analyse wurden Versicherte mit einer Psoriasis-Diagnose (gesicherte Diagnose im ambulanten Bereich oder als Haupt- oder Nebendiagnose im Krankenhaus) über acht Quartale, vom 01.01.2010 bis 31.12.2011, beobachtet.

Charakteristika der Studienpopulation

- Vollversicherte, die zwischen 2007 und 2012 durchgehend in der Forschungsdatenbank versichert waren oder nach 2009 verstorben sind.
- Mindestens eine Aufgriff-Diagnose im besagten Zeitraum kodiert nach ICD-10 GM. (Eingeschlossene Kodierungen für Psoriasis: L40.*)

Auswertung

- Anhand des folgenden Diagnosemusters werden die eingeschlossenen Versicherten in Subgruppen unterteilt:
 - Diagnose in 2010 und nicht in 2007-2009, Versicherte mit neuer Episode und Diagnosen in mindestens zwei Quartalen: Inzidenz
 - Versicherte mit Diagnose in 2007-2009: Prävalente Versicherte

- Versicherte mit zusätzlicher Diagnose in 2010: Prävalent und aktiv behandelt
- Versicherte ohne zusätzliche Diagnose in 2010: Prävalent ohne aktive Behandlung

In der Analyse wurde bei inzidenten Versicherten der Zeitraum von acht Quartalen nach dem Quartal mit der ersten Diagnose in 2010 betrachtet. Für die prävalenten Versicherten wurden die Kalenderjahre 2010 und 2011 betrachtet.

Prävalenz der Psoriasis

Die Prävalenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland im Stadium der Erkrankung mittelschwer bis schwer wurde in vier Schritten hergeleitet (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Berechnung der Prävalenz von Plaque-Psoriasis

Population	Zeitbezug	Anzahl/Anteil	Quelle
Prävalenz von Psoriasis bei GKV-Versicherten	2007-2010	1.594.283/2,28 %	GKV-Routinedatenanalyse (18)
Prävalenz von Psoriasis in der dt. Gesamtbevölkerung	2007-2010	1.867.309/2,28 %	Statistisches Jahrbuch des Statistischen Bundesamts (65)
Prävalenz von Plaque-Psoriasis	2007-2010	1.587.213/1,94 % Spanne: 1.493.848 bis 1.680.578 (1,83 % bis 2,06 %)	Pariser 2007 (66) Nestle 2009 (13) Nast 2011 (1)
Prävalenz von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	2007-2010	376.169/0,46 % Spanne: 109.051 bis 672.231 (0,13 % bis 0,82 %).	Augustin 2008 (67) Augustin 2011(68) Augustin 2014 (2)
Die Berechnung werden zudem in der Exceltabelle „Berechnung der Prävalenz und Inzidenz bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis“ veranschaulicht (69)			

1. Angaben zur Prävalenz der Psoriasis (nicht näher spezifiziert) bei GKV-Versicherten

Von 2.818.157 Versicherten wurde bei 114.095 Patienten mindestens eine Diagnose (Psoriasis ICD-10 GM L40.*) zwischen 2007 und 2010 dokumentiert.

Von diesen 114.095 Patienten mit mindestens einer Aufgriff-Diagnose waren 55.912 Patienten prävalent und hatten eine aktive Behandlung im Jahr 2010. Somit wird eine Prävalenzrate der Psoriasis von 1,98 % berechnet ($(55.912/2.818.157) \times 100 = 1,98 \%$).

Zudem wurden 8.454 Inzidente für das Jahr 2010 erhoben. Daraus ergibt sich eine Inzidenzrate von 0,3 % ($(8.454/2.818.157) \times 100 = 0,3 \%$) (18).

Zur Berechnung der Gesamt-Prävalenzrate wird die Inzidenzrate mit der Prävalenzrate addiert. Die Gesamt-Prävalenzrate beträgt demnach $1,98 \% + 0,3 \% = 2,28 \%$.

Dieser Wert wird von Augustin et al., 2010 (Prävalenzrate von 2,5 %) (15) und dem Robert-Koch-Institut bestätigt (Prävalenzrate zwischen 2 % bis 3 %) (70).

Im Jahr 2010 gab es in Deutschland 69.803.000 GKV-Versicherte, wodurch insgesamt 1.594.283 prävalente GKV-Versicherte berechnet werden (a. $69.803.000/2.818.157 = 24,8$; b. $24,8 \times 64.366 = 1.594.283$) (71).

Die Mortalität wurde bei der Berechnung der Prävalenz aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt. Da zudem nur prävalente Patienten erhoben wurden, die im Jahr 2010 eine aktive Behandlung erhalten haben, ist davon auszugehen, dass die Mortalitätsrate vernachlässigbar gering ist.

2. Angaben zur Prävalenz von Psoriasis (nicht näher spezifiziert) in der deutschen Gesamtbevölkerung

Im Jahr 2010 waren 69.803.000 Bürger der Bundesrepublik Deutschland in einer GKV versichert. Ausgehend von einer durchschnittlichen Gesamtbevölkerung von 81.757.000 beträgt der Anteil an GKV-Versicherten für das Jahr 2010 85,4 % ($(69.803.000/81.757.000) \times 100 = 85,4$ %) (65).

Somit ergibt sich für das Jahr 2010 eine Anzahl von 1.867.309 Psoriasis-Patienten in Deutschland ($(1.594.283/85,4) \times 100 = 1.867.309$).

3. Angaben zur Prävalenz von Plaque-Psoriasis

Angaben zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis konnten der GKV-Routinedatenanalyse nicht entnommen werden, da die Kodierung für Plaque-Psoriasis (L40.1) nicht getrennt von den anderen Psoriasisstypen aufgegriffen wurde. Zur Berechnung des Patientenanteils mit Plaque-Psoriasis an der Psoriasis-Gesamtpopulation wurden daher Literaturquellen herangezogen.

Pariser et al., 2007 berichten, dass 80 % bis 90 % der Psoriasis-Patienten eine Plaque-Psoriasis haben (66). Diese Angaben werden durch die Publikation von Nestle et al., 2009 (85 % bis 90 %) und die S3-Leitlinie von Nast et al., 2011 (80 %) unterstützt (1, 13).

Bei einer Spanne von 80 % bis 90 % sind 1.493.848 bis 1.680.578 Patienten in Deutschland von einer Plaque-Psoriasis betroffen ($1.867.309 \times 0,8 = 1.493.848$ und $1.867.309 \times 0,9 = 1.680.578$). Daraus ergibt sich eine Prävalenzrate zwischen 1,83 % und 2,06 % ($(1.493.848/81.757.000) \times 100 = 1,83$ % und $(1.680.578/81.757.000) \times 100 = 2,06$ %)). Der Durchschnittswert beträgt 1.587.213 prävalente Patienten (1,94 %) mit Plaque-Psoriasis ($(1.867.309 \times 0,85 = 1.587.213)$ und $(1.587.213/81.757.000) \times 100 = 1,94$ %)).

4. Angaben zur Prävalenz einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis

Augustin et al., 2008 berichten, dass 11,6 % aller Plaque-Psoriasis-Patienten eine schwere Psoriasis (PASI > 20) und 27,4 % eine mittelschwere Psoriasis (PASI 10-20) haben, sodass ein prozentualer Anteil von 39 % für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis berechnet wird (67).

In einem Bericht zur Versorgung der Psoriasis in Deutschland wird ein Anteil von 20 % Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis an der Plaque-Psoriasis Gesamtpopulation angegeben (2).

Des Weiteren gibt eine Gesundheitsstudie aus dem Jahr 2007 an, dass bei 7,3 % aller eingeschlossenen Psoriasis-Patienten eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (BSA > 10 %) diagnostiziert wurde (68).

Daraus ergeben sich eine Spanne von 7,3 % bis 40 % und ein Mittelwert von 23,7 %. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass sowohl der untere als auch der obere Wert der Spanne mit einer Unter- bzw. Überschätzung verbunden ist. Bei der Gesundheitsstudie war die Patientenzahl nur sehr gering, sodass verlässliche statistische Schlussfolgerungen kritisch zu bewerten sind. In der von Augustin et al., 2008 beschriebenen nationalen Versorgungsstudie PsoHealth wurden Patienten ausschließlich von Dermatologen eingeschlossen. Da die Überweisung zu dieser Facharztgruppe in der Regel häufiger bei einer mittelschweren bis schweren Erkrankung als bei einer leichten Erkrankung erfolgt, ist daher von einer Überschätzung auszugehen. Es liegen jedoch keine anderen Quellen vor. Die Unsicherheit der Schätzung wird durch die Angabe der Spanne dargestellt.

Somit leiden 109.051 bis 672.231 Patienten an einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis ($1.493.848 \times 0,073 = 109.051$ und $1.680.578 \times 0,4 = 672.231$). Der Durchschnittswert liegt bei 376.169 und die mittlere Prävalenzrate bei 0,46 % ($(376.169/81.757.000) \times 100 = 0,46 \%$) (Spanne: 0,13 % bis 0,82 %; $(109.051/81.757.000) \times 100 = 0,13 \%$ und $(672.231/81.757.000) \times 100 = 0,82 \%$).

Angaben zu alters-, geschlechts- und gewichtsspezifischen Unterschieden der Prävalenz

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

In der GKV-Routinedatenanalyse wurde die gesamte Psoriasis-Population nach Alter und Geschlecht stratifiziert (72).

Tabelle 3-3: Prävalenzrate der Psoriasis in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht

Alter	Weiblich	Männlich	Gesamt
0 bis 9	0,08 %	0,074 %	0,08 %
10 bis 19	0,30 %	0,23 %	0,26 %
20 bis 29	0,79 %	0,69 %	0,74 %
30 bis 39	1,18 %	1,29 %	1,24 %
40 bis 49	1,55 %	1,78 %	1,67 %
50 bis 59	2,20 %	2,48 %	2,34 %
60 bis 69	2,59 %	3,03 %	2,80 %
≥ 70	2,42 %	2,98 %	2,65 %
Gesamt	1,69 %	1,86 %	1,77 %

Wie in Tabelle 3-3 verdeutlicht, gibt es kaum Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Bis zum 29. Lebensjahr haben tendenziell mehr Frauen eine Psoriasis-Erkrankung. Dieser Trend ändert sich ab dem 30. Lebensjahr, da in der Altersgruppe ab 30 Jahren mehr männliche als weibliche Patienten an einer Psoriasis erkrankt sind (18). Ergebnisse aus dem deutschen Psoriasis-Register PsoBest unterstützen diese Angaben, da hier durchschnittlich 59,4 % Männer und 40,4 % Frauen eingeschlossen sind (27).

Bei Betrachtung der Altersgruppen liegt der größte Anteil an Psoriasis-Patienten in den Altersgruppen 60 bis 69 und ≥ 70 , wohingegen es kaum junge Patienten mit einer Psoriasis gibt. Zudem wird deutlich, dass der Anteil an Psoriasis-Patienten mit dem Alter zunimmt (Tabelle 3-3). Das Durchschnittsalter liegt im Deutschen Psoriasis-Register PsoBest bei 47,3 Jahren (27).

Gewichtsspezifische Unterschiede

Psoriasis-Patienten sind tendenziell als stark übergewichtig eingestuft. Bei Psoriasis-Patienten in Deutschland wurde im PsoBest-Register ein durchschnittlicher BMI von 28,2 und ein erhöhtes Durchschnittsgewicht (85 kg) beobachtet (27, 73). Dies bestätigen auch eine Novartis-eigene Umfrage (epidemiologische Analyse) mit Psoriasis-Patienten (n = 3.468), in der 57,3 % aller Teilnehmer ein Gewicht über 80 kg hatten und Daten aus klinischen Phase-III-Studien (FIXTURE-, ERASURE-, SCULPTURE-Studie) in denen das Durchschnittsgewicht zwischen 83,3 kg und 88,6 kg lag (Tabelle 3-4) (62, 73).

Tabelle 3-4: Durchschnittsgewicht von Psoriasis-Patienten aus klinischen Phasen-III-Studien

	ERASURE (A2302) (n = 738)	FIXTURE (A2303) (n = 1.306)	SCULPTURE (A2304) (n = 966)
Gewicht [kg]	88,6	83,3	85,2

Aus diesem Grund ist die Verwendung des vom GKV-Arzneimittelindex des Wissenschaftlichen Instituts der AOK für einen gesunden Deutschen angegebene Durchschnittsgewicht von 70 kg nicht sachgerecht (74). Der berechnete Mittelwert aus den angegebenen Studien und des PsoBest-Registers beträgt 85,5 kg (Tabelle 3-4). Es wird daher von einem Durchschnittsgewicht von 85,5 kg ausgegangen.

Inzidenz der Psoriasis

Zur Berechnung der Inzidenz wurde eine händische Literaturrecherche gemacht (Abschnitt 3.2.6) und mit den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse verglichen. Die Inzidenz wurde in drei Schritten berechnet.

Tabelle 3-5: Berechnung der Inzidenz von Plaque-Psoriasis

Population	Zeitbezug	Anzahl/Anteil	Quelle
Inzidenz von Psoriasis in der dt. Gesamtbevölkerung	2010	179.865/0,22 % Spanne: (98.108 bis 261.622) 0,12 % bis 0,32 %	Parisi 2013 (75) Vena 2010 (76) GKV-Routinedaten-analyse (18)
Inzidenz von Plaque-Psoriasis	2010	152.886/0,19 % Spanne: 78.487 bis 235.460 (0,10 % bis 0,29 %)	Pariser 2007 (66) Nestle 2009 (13) Nast 2011 (1)
Inzidenz von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	2010	keine Angaben (max. 0,19 %) ^a	keine Quellen verfügbar
Die Berechnung werden zudem in der Exceltabelle „Berechnung der Prävalenz und Inzidenz bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis“ veranschaulicht (69).			
a: Zur Inzidenz von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis liegen keine Daten vor.			

1. Angaben zur Inzidenz der Psoriasis (nicht näher spezifiziert) in der deutschen Bevölkerung

Die Selektion der Treffer der in Abschnitt 3.2.6 beschriebenen Suche zur Inzidenz der Psoriasis ergab keine relevanten Treffer für Deutschland. Daher wurde nach Publikationen zur Inzidenz in anderen europäischen Ländern gesucht und zwei europäische Publikationen als relevant eingestuft. Die Publikation von Parisi et al., 2013 (75) ist eine systematische Übersichtsarbeit und stellt Ergebnisse von drei weiteren Publikationen dar, die in der Literaturrecherche in PubMed nicht identifiziert wurden. Zudem wurde eine Publikation von Vena et al., 2010 (76) eingeschlossen.

Tabelle 3-6: Ergebnisse der händischen Literaturrecherche zur Inzidenz der Psoriasis in Deutschland

Autor	Erhebung		Inzidenz in %
	Zeitraum	Land	
Übersichtsarbeit Parisi et al., 2013			
Huerta et al., 2007	1996 bis 1997	Großbritannien	0,14
Donker et al., 1998a	1987 bis 1988	Niederlande	0,13
Donker et al., 1998b	1995	Niederlande	0,12
Weitere Publikationen			
Vena et al., 2010 ^a	2001	Italien	0,32
	2005	Italien	0,23
a: Es wurden nur Patienten ab dem 18. Lebensjahr berücksichtigt.			

Aus den Quellen von Parisi et al. (2013) wird für Großbritannien eine Inzidenzrate von 0,14 % und für die Niederlande eine Rate von 0,12 % bis 0,13 % berechnet. In der zweiten Publikation berichten Vena et al. (2010) Inzidenzraten für Italien für die Jahre 2001 und 2005, die bei 0,32 % und 0,23 % liegen. Aus den Angaben geht somit eine Spanne von 0,12 % bis 0,32 % hervor. Gründe für die Unterschiede könnten sein, dass bei Vena et al. (2010) nur Patienten ab dem 18. Lebensjahr berücksichtigt wurden und große Zeitunterschiede zwischen den Publikationen bestehen. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Inzidenzraten innerhalb Europas vergleichbar sind und somit auf die deutsche Bevölkerung übertragen werden können.

Bei der GKV-Routinedatenanalyse wurde für Vollversicherte (Diagnose in mindestens zwei Quartalen) eine Episoden-Inzidenzrate von 0,30 % berechnet (18), welche in der aus den Literaturangaben berechneten Spanne liegt.

Basierend auf den Literaturangaben und der GKV-Routinedatenanalyse wird für die Inzidenz der Psoriasis in Deutschland eine Spanne von 0,12 % bis 0,32 % mit einem mittleren Wert von 0,22 % berechnet.

Somit errechnet sich für die deutsche Gesamtbevölkerung von 81.757.000 Einwohnern (65) eine mittlere Anzahl von 179.865 inzidenten Psoriasis-Patienten ($(81.757.000/100) \times 0,22 = 179.865$) (Spanne 98.108 bis 261.622 Patienten; $(81.757.000/100) \times 0,12 = 98.108$ und $(81.757.000/100) \times 0,32 = 261.622$).

Aufgrund der methodischen Unterschiede der Publikationen und der Erhebung in Ländern mit einer anderen Versorgungsstruktur als in Deutschland ist diese Schätzung mit einer hohen Unsicherheit verbunden.

2. Angaben zur Inzidenz von Plaque-Psoriasis

Zur Berechnung des Patientenanteils mit Plaque-Psoriasis an der Psoriasis-Gesamtpopulation wurde dieselbe Spanne (80 % bis 90 %) verwendet, die auch bei der Berechnung der Prävalenz von Plaque-Psoriasis-Patienten herangezogen wurde.

Bei einer Spanne von 80 % bis 90 % wurden 78.487 bis 235.460 inzidente Plaque-Psoriasis-Patienten berechnet ($98.108 \times 0,8 = 78.487$ und $261.622 \times 0,9 = 235.460$). Daraus ergibt sich eine Inzidenzrate zwischen 0,10 % und 0,29 % ($(78.487/81.757.000) \times 100 = 0,10$ % und $(235.460/81.757.000) \times 100 = 0,29$ %). Die mittlere Inzidenzrate beträgt 0,19 % und die durchschnittliche Anzahl inzidenter Patienten mit Plaque-Psoriasis liegt bei 152.886.

3. Angaben zur Inzidenz einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis

Zum Anteil von inzidenten Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis liegen keine Daten vor.

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden der Inzidenz

In der GKV-Routinedatenanalyse wurde bei der Berechnung der Inzidenz der Psoriasis auch nach Alter und Geschlecht stratifiziert (18).

Tabelle 3-7: Inzidenzrate der Psoriasis in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht

Alter	Weiblich	Männlich	Gesamt
0 bis 9	0,07 %	0,06 %	0,06 %
10 bis 19	0,10 %	0,11 %	0,11 %
20 bis 29	0,19 %	0,20 %	0,20 %
30 bis 39	0,25 %	0,24 %	0,24 %
40 bis 49	0,27 %	0,27 %	0,27 %
50 bis 59	0,39 %	0,37 %	0,38 %
60 bis 69	0,38 %	0,42 %	0,40 %
≥ 70	0,35 %	0,37 %	0,36 %
Gesamt	0,29 %	0,29 %	0,29 %

Ähnlich wie bei der Prävalenz gibt es kaum Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Aus den Daten aus Tabelle 3-7 geht hervor, dass junge Patienten im Alter von null bis neun Jahren tendenziell eher weiblich sind, wohingegen es bei Patienten ab dem zehnten Lebensjahr mehr männliche Patienten gibt.

Auch hier wird deutlich, dass der Anteil an Psoriasis-Patienten mit dem Alter zunimmt. Der größte Anteil an Psoriasis-Patienten liegt in der Altersgruppe 60 bis 69 Jahren, wohingegen der Anteil bei den 0 bis 9 Jährigen nur gering ist.

Angaben zu Unsicherheiten der Schätzung von Prävalenz und Inzidenz

Tabelle 3-8: Vor- und Nachteile der Datenerhebung

Form der Daten	Vorteile	Nachteile
Publizierte Literaturangaben	Literaturangaben zu Studien geben den Krankheitsverlauf bezogen auf Krankheitsschwere und Therapie besser wieder.	Eine hohe Variabilität der Methodik, Erhebung und Diagnostik führt zu großen Unsicherheiten der Schätzung.
Analyse von Versorgungsdaten	Reproduzierbare Daten Klare und transparente Aufgreifkriterien	Aufgriff von unterschiedlichen Stadien der Erkrankung ist methodologisch erschwert, da z. B. die Erhebungszeiträume meistens zu kurz sind. Es werden meistens nur Daten-Querschnitte der Patienten angegeben. Der Patient kann nur rückwirkend beurteilt werden.

Zur Berechnung von Prävalenz und Inzidenz der Psoriasis in Deutschland wurden publizierte Literaturquellen sowie eine GKV-Routinedatenanalyse verwendet. Da unterschiedliche Publikationen meist mit einer hohen Variabilität bei der Methodik, Erhebung oder Diagnostik einhergehen, ist mit einer großen Unsicherheit der Schätzung zu rechnen. Diese wird durch Angaben von Spannen dargestellt. Zudem können Literaturangaben zu epidemiologischen Studien, wie z. B. aus Studienregistern, den longitudinalen Verlauf des Patienten veranschaulichen, sodass auch eine Aussage über den Krankheitsverlauf und somit unterschiedliche Erkrankungsstadien und Therapiemaßnahmen getroffen werden kann.

Des Weiteren wurde eine GKV-Routinedatenanalyse einbezogen, in der das methodische Vorgehen im Vorfeld genau dokumentiert wurde. Ein Nachteil der Routinedatenanalyse ist im Vergleich zu Angaben aus der Literatur, dass die einzelnen Patienten aufgrund von rechtlichen und technischen Limitationen nicht über den gesamten Krankheitsverlauf beobachtet werden konnten, sodass keine konkreten Aussagen über den Krankheitsverlauf und die unterschiedlichen Erkrankungsstadien getroffen werden können.

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.

Tabelle 3-9: Fünf-Jahresprognosen für die Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Prävalenz von Plaque-Psoriasis	1.676.451	1.694.892	1.713.536	1.732.385	1.751.441	1.770.706
Inzidenz von Plaque-Psoriasis	161.481	163.258	165.053	166.869	168.705	170.560

Zur Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine Angaben aus der Literatur vor. Nach vorliegenden Marktforschungsangaben wird für Deutschland mit einer jährlichen Wachstumsrate von 1,1 % zwischen 2010 und 2020 gerechnet (73). Die in Tabelle 3-9 berechneten Werte für die Jahre 2015 bis 2020 werden ausgehend von der Anzahl prävalenter bzw. inzidenter Plaque-Psoriasis-Patienten im Jahr 2010 berechnet (Tabelle 3-2 und Tabelle 3-5). Gründe dafür können eine verbesserte Diagnostik der Erkrankung sein oder der demographische Wandel in der Gesellschaft, da vor allem ältere Patienten an einer Psoriasis-erkrankung leiden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Secukinumab	112.512 (32.617 bis 201.064)	96.061 (27.848 bis 171.666)
• Subpopulation A	• 85.059 (23.191 bis 160.852)	• 72.622 (19.800 bis 137.333)
• Subpopulation B	• 27.566 (6.523 bis 58.108)	• 23.535 (5.570 bis 49.611)
Die Summe aus der Patientenzahl von Subpopulation A und B ergibt nicht exakt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, da bei der Herleitung der Subpopulationen mit gerundeten Werten gerechnet wurde.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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.

Die Berechnungen zur Zielpopulation wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen (siehe Quelle (69)). Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt (siehe Quelle (69)).

Herleitung der Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Fachinformation von Secukinumab beinhaltet Patienten

- mit einer Plaque-Psoriasis
- über 18 Jahre

- mit Schweregrad mittelschwer bis schwer
- die für eine systemische Therapie in Frage kommen

Die Herleitung der Anzahl der gemäß Label zu versorgenden Patienten, die gesetzlich versichert sind, erfolgte ausgehend von der Anzahl der Psoriasis-Patienten in der deutschen GKV auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen GKV-Routinedatenanalyse gemäß der genannten Zulassungskriterien in vier Schritten:

1. Einschränkung auf Patienten mit Plaque-Psoriasis
2. Einschränkung auf Erwachsene
3. Einschränkung auf Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis
4. Einschränkung auf Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die systemisch behandelt werden

Gemäß der GKV-Routinedatenanalyse des HRI waren im Jahr 2010 1.594.283 GKV-Versicherte an einer Psoriasis erkrankt (Abschnitt 3.2.3).

Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation

Population	Zeitbezug	Anzahl	Quelle
Prävalenz der Plaque-Psoriasis (GKV-Versicherte)	2010	1.355.141 Spanne: 1.275.426 bis 1.434.855	Pariser 2007 (66) Nestle 2009 (13) Nast 2011 (1)
Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen (GKV-Versicherte)	2010	1.351.075 Spanne: 1.271.600 bis 1.430.550	GKV-Routinedatenanalyse (18)
Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen (GKV-Versicherte)	2010	320.205 Spanne: 92.827 bis 572.220	Augustin 2008 (67) Augustin 2011(68) Augustin 2014 (2)
Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, die systemisch behandelt werden (GKV-Versicherte)	2010	96.061 Spanne: 27.848 bis 171.666	Nast 2008 (77)
Hochrechnung auf die dt. Gesamtbevölkerung	2010	112.512 Spanne: 32.617 bis 201.064	Statistisches Jahrbuch des Statistischen Bundesamts (65)

1. Angaben zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis

Ausgehend von dem in der Literatur berichteten Anteil der Patienten mit Plaque-Psoriasis an der Gesamtzahl an Psoriasis-Patienten in der GKV von 80 % bis 90 % (1, 13, 66) errechnet sich eine Anzahl GKV-Versicherter mit einer Plaque-Psoriasis von 1.355.141 ($1.594.283 \times 0,85 = 1.355.141$) (Spanne: 1.275.426 bis 1.434.855; $1.594.283 \times 0,80 = 1.275.426$ und $1.594.283 \times 0,9 = 1.434.855$).

2. Angaben zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen

Aus der HRI-Routinedatenanalyse geht hervor, dass 0,338 % der Psoriasis-Patienten in Deutschland 0 bis 19 Jahre alt sind. Es wurde davon ausgegangen, dass der Anteil 18- und 19-jähriger Patienten im Hinblick auf die Gesamtpopulation vernachlässigbar gering ist. Daher wurde ein Anteil Patienten unter 18 Jahre an der Gesamtzahl der Plaque-Psoriasis-Patienten von gerundet 0,3 % angenommen. Daraus ergibt sich eine Anzahl Erwachsener mit Plaque-Psoriasis von 1.351.075 ($1.355.141 \times 0,997 = 1.351.075$) (Spanne: 1.271.600 bis 1.430.550; $1.275.426 \times 0,997 = 1.271.660$ und $1.434.855 \times 0,997 = 1.430.550$).

3. Anzahl Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis

Bei einem Anteil Patienten im mittelschweren bis schweren Krankheitsstadium an der Gesamtzahl der Plaque-Psoriasis-Patienten von 7,3 % bis 40 % (2, 67, 68) errechnet sich die Anzahl Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu 320.205 ($1.351.075 \times 0,237 = 319.529$) (Spanne: 92.827 bis 572.220; $1.271.600 \times 0,073 = 92.827$ und $1.430.550 \times 0,4 = 572.220$).

4. Anzahl Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die systemisch behandelt werden

Nast et al., 2008 (77) zeigten in einer Studie aus dem Jahr 2006 bei 54 niedergelassenen Dermatologen, dass in Deutschland nur ca. 30 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis mit einer systemischen Therapie behandelt werden. Die Studie zeigt, dass dies einer Unterversorgung der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis entspricht. Somit kommen nur bis zu 30 % der Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis für eine Behandlung in Frage. Die Anzahl Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die systemisch behandelt werden, berechnet sich somit zu 96.061 ($320.205 \times 0,3 = 96.061$) (Spanne: 27.848 bis 171.666; $92.827 \times 0,3 = 27.848$ und $572.220 \times 0,3 = 171.666$).

5. Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Ausgehend von einem Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 85,4 % im Jahr 2010 (Abschnitt 3.2.3) ergibt sich eine Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von 112.512 in Deutschland ($(96.061/85,4) \times 100 = 112.512$) (Spanne: 32.617 bis 201.064; $(27.848/85,4) \times 100 = 32.617$ und $(171.666/85,4) \times 100 = 201.064$).

Da der G-BA die Patienten im Anwendungsgebiet in zwei Subpopulationen unterteilt hat (Abschnitt 3.1), werden ausgehend von der berechneten Zielpopulation auch die GKV-Patienten und die Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung der jeweiligen Subpopulationen hergeleitet.

Herleitung der Subpopulationen

Tabelle 3-12: Herleitung der Subpopulationen

Population	Zeitbezug	Anzahl	Quelle
Subpopulation A			
Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Patienten ohne bisherige konventionelle systemische Therapie (GKV-Versicherte)	2010	72.622 Spanne: 19.800 bis 137.333	Feldman 2005 (78) PsoBest 2015 (79)
Hochrechnung auf die dt. Gesamtbevölkerung	2010	85.059 Spanne: 23.191 bis 160.852	Statistisches Jahrbuch des Statistischen Bundesamts (65)
Subpopulation B			
Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Patienten, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (GKV-Versicherte)	2010	23.535 Spanne: 5.570 bis 49.611	Feldman 2005 (78) PsoBest 2015 (79)
Hochrechnung auf die dt. Gesamtbevölkerung	2010	27.566 Spanne: 6.523 bis 58.108	Statistisches Jahrbuch des Statistischen Bundesamts (65)

Subpopulation A*1. Anzahl Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie*

Der Anteil der Plaque-Psoriasis-Patienten, der auf eine konventionell systemische Therapie nicht anspricht, wird in der Literatur mit ca. 20 % bis 28,9 % angegeben (78, 79). Daraus ergibt sich für Subpopulation A eine Spanne von 71,1 % bis 80 % Patienten, die für eine konventionell systemische Therapie in Frage kommen. Dies entspricht 72.622 Erwachsenen (Spanne: 19.800 bis 137.333) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in der deutschen GKV (untere Spanne: $27.848 \times 0,711 = 19.800$; Mittelwert: $96.061 \times 0,756 = 72.622$; obere Spanne: $171.666 \times 0,8 = 137.333$).

2. Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Ausgehend von einem Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 85,4 % im Jahr 2010 (Abschnitt 3.2.3) ergibt sich eine Anzahl der Patienten in Subpopulation A von 85.059 ($(72.622/85,4) \times 100 = 85.059$) und eine Spanne von 23.191 bis 160.852 in Deutschland ($(19.800/85,4) \times 100 = 23.191$ und $(137.333/85,4) \times 100 = 160.852$).

Subpopulation B:

1. Anzahl Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder diese nicht vertragen wurden.

Der Anteil der Plaque-Psoriasis-Patienten, der auf eine konventionell systemische Therapie nicht anspricht, wird in der Literatur mit ca. 20 % bis 28,9 % angegeben (78, 79). Dies entspricht 23.535 Erwachsene (Spanne: 5.570 bis 49.611) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in der deutschen GKV (untere Spanne: $27.848 \times 0,2 = 5.570$; Mittelwert: $96.061 \times 0,245 = 23.535$; obere Spanne: $171.666 \times 0,289 = 49.611$).

Zur Anzahl der Patienten, die eine Kontraindikation hatten oder diese nicht vertragen, liegen keine Daten vor. Es wird daher in Subpopulation B von 5.570 bis maximal 49.611 Patienten ausgegangen.

2. Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Ausgehend von einem Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 85,4 % im Jahr 2010 (Abschnitt 3.2.3) ergibt sich eine Anzahl der Patienten in Subpopulation B von 27.566 ($(23.535/85,4) \times 100 = 27.566$) und eine Spanne von 6.523 bis 58.108 in Deutschland ($(5.570/85,4) \times 100 = 6.523$ und $(49.611/85,4) \times 100 = 58.108$).

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 (untere bis obere Spanne)
Secukinumab	Zielpopulation		96.061 (27.848 bis 171.666)
	<ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation A • Subpopulation B 	<ul style="list-style-type: none"> • beträchtlicher Zusatznutzen • beträchtlicher Zusatznutzen 	<ul style="list-style-type: none"> • 72.622 (19.800 bis 137.333) • 23.535 (5.570 bis 49.611)
Die Summe aus der Patientenzahl von Subpopulation A und B ergibt nicht exakt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, da bei der Herleitung der Subpopulationen mit gerundeten Werten gerechnet wurde			

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.

Die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation, die sich in die beiden Subpopulationen A und B aufteilt. Daher ist für alle Patienten der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von dem in Tabelle 3-13 genannten Ausmaß eines patientenrelevanten Zusatznutzens auszugehen (siehe Modul 4). Die Herleitung der Patientenzahlen wurde bereits in Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Zur Beschreibung der Erkrankung und der Epidemiologie wurden in einer orientierenden Literaturrecherche bei PubMed relevante Publikationen und Übersichtsarbeiten identifiziert. Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte auf Basis der gemäß Zulassung in der Fachinformation für Cosentyx[®] (37) definierten Zielpopulation.

Zur Beschreibung der Epidemiologie (Prävalenz und Inzidenz) wurden zudem Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse heran gezogen (18).

Zur Identifikation weiterer relevanter Quellen zur Inzidenz wurde am 01.04.2015 eine händische Literaturrecherche in PubMed durchgeführt. Hierzu wurde der Such-String (psoriasis[Title]) AND incidence[Title] verwendet. Es wurden insgesamt 59 Treffer erzielt, wovon zwei Treffer ein- und 57 Treffer ausgeschlossen wurden. Die eingeschlossenen Treffer waren Parisi et al. (2013) und Vena et al. (2010) (75, 76). Der Einschluss erfolgte aufgrund der folgenden Bedingungen:

- Population: Psoriasis-Patienten aller Altersgruppen
- Berichtete Inzidenzrate in einem europäischen Land
- Berichterstattung in deutscher oder englischer Sprache

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Nast AB, W.-H.; Mrowietz,U.; Ockenfels,H.-M.; Philipp,S.; Reich,K.; Rosenbach,T.; Sammain, A.; Schlaeger,M.; Sebastian,M.; Sterry,W.; Streit,V.; Augustin,M.; Erdmann,R.; Klaus,J.; Koza,J.; Müller,S.; Orzechowski,H.-D.; Rosumeck,S.; Schmid-Ott,G.; Weberschock,T.; Rzany,B. . Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. 2011.
2. Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke M. Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. 2014.
3. World Health Assembly. Psoriasis. SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY. 2014.
4. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Archives of dermatological research. 2011;303(1):1-10.
5. Deutscher Psoriasis Bund e.V. Über Psoriasis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 21.04.2015; abgerufen am]; Abrufbar unter: <http://www.psoriasis-bund.de/ueber-psoriasis/>.
6. Deutscher Psoriasis Bund e.V. Patientenleitlinie zur Behandlung der Psoriasis der Haut. 2 ed: Deutscher Psoriasis Bund e.V.; 2011. p. 1-36.
7. Reich A, Szepietowski JC. Clinical Aspects of Itch: Psoriasis. In: Carstens E, Akiyama T, editors. Itch: Mechanisms and Treatment. Boca Raton (FL). 2014.
8. Siegenthaler W. Siegenthalers Differentialdiagnose - innere Krankheiten - vom Symptom zur Diagnose: Thieme. 2005
9. Au S-C, Yaniv S, Gottlieb AB. Psoriatic Eye Manifestations. 3 ed. Psoriasis Forum2011. p. 169-79.
10. Amherd-Hoekstra A, Naher H, Lorenz HM, Enk AH. Psoriatic arthritis: a review. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2010;8(5):332-9.
11. Gül U, Soylu S, Demiriz M. Noncicatricial alopecia due to plaque-type psoriasis of the scalp. Indian journal of dermatology, venereology and leprology. 2009;75(1):78-80.
12. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R, et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. The British journal of dermatology. 2003;148(2):233-5.

13. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. The New England journal of medicine. 2009;361(5):496-509.
14. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Annals of the rheumatic diseases. 2005;64 Suppl 2:ii30-6.
15. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. Acta dermato-venereologica. 2010;90(2):147-51.
16. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. Archives of dermatological research. 2006;298(7):309-19.
17. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. The British journal of dermatology. 2007;157(1):68-73.
18. HRI & Elsevier HA für Novartis. Analyse der Versorgung von Versicherten mit Psoriasis – eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von GKV-Routinedaten (Ergebnistabellen). 2013.
19. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. 2006.
20. Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2010;24(8):885-92.
21. American Academy of Dermatology. Psoriasis: Diagnosis, treatment, and outcome. 2015 [Zuletzt aktualisiert 21.04.2015; abgerufen am]; Abrufbar unter: <http://www.aad.org/dermatology-a-to-z/diseases-and-treatments/m---p/psoriasis/diagnosis-treatment>.
22. von Stebut E, Berneburg M, Maurer M, Steinbrink K. Dermatologie und Venerologie: Thieme; 2014.
23. Mayo Clinic. Psoriasis: Tests and diagnosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 21.04.2015; abgerufen am]; Abrufbar unter: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/psoriasis/basics/tests-diagnosis/con-20030838>.
24. Psorinfo. Differentialdiagnose der Psoriasis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 21.04.2015; abgerufen am]; Abrufbar unter: <http://www.psorinfo.de/Differentialdiagnose-der-Psoriasis.aspx?ID=126>.
25. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Annals of the rheumatic diseases. 2005;64 Suppl 2:ii14-7.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Balneophototherapie - Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses". Bundesanzeiger2008. p. 1950.
27. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2014;12(1):48-57.
28. Medici A. Die Kooperation zwischen Dermatologe und Hausarzt ist sehr wichtig. 2013.
29. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. Archives of dermatology. 2007;143(12):1493-9.
30. Meyer N, Paul C, Feneron D, Bardoulat I, Thiriet C, Camara C, et al. Psoriasis: an epidemiological evaluation of disease burden in 590 patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2010;24(9):1075-82.
31. Horn L. Psoriasis impacts daily life and carries a substantial burden. 2006.
32. Taieb C, Corvest M, Voisard J, Marionneau N, Myon E. Nail Psoriasis: impact on quality of life.
33. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D, investigators IDIMPRoVE. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. Acta dermato-venereologica. 2012;92(3):299-303.
34. Wu Y, Mills D, Bala M. Impact of psoriasis on patients' work and productivity: a retrospective, matched case-control analysis. American journal of clinical dermatology. 2009;10(6):407-10.
35. McAleer MA, Mason DL, Cunningham S, O'Shea SJ, McCormick PA, Stone C, et al. Alcohol misuse in patients with psoriasis: identification and relationship to disease severity and psychological distress. The British journal of dermatology. 2011;164(6):1256-61.
36. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. Journal of the American Academy of Dermatology. 1999;41(3 Pt 1):401-7.
37. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® (Stand: 01/2015). 2015.
38. World Health Organization. Psoriasis - Report by the Secretariat. EXECUTIVE BOARD 133rd session Provisional agenda item 62. 2013.

39. Augustin M, Alvaro-Gracia JM, Bagot M, Hillmann O, van de Kerkhof PC, Kobelt G, et al. A framework for improving the quality of care for people with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26 Suppl 4:1-16.
40. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014.
41. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Elidel® (Stand: 12/2013). 2013.
42. Almirall Hermal GmbH. Fachinformation Psoradexan® (Stand: 03/2013). 2013.
43. Almirall Hermal GmbH. Fachinformation Monovo® 1mg/g Creme (Stand: 09/2013). 2013.
44. Allergan. Prescribinginfo Tazorac® (Stand: 12/2013). 2013.
45. medphano Arzneimittel GmbH. Fachinformation Lorinden® Teersalbe (Stand: 12/2008). 2008.
46. LEO Pharma A/S. Fachinformation Daivonex® (Stand: 01/2012). 2012.
47. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Sandimmun® Optoral Weichkapseln (Stand: 09/2011). 2011.
48. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Immunosporin® Weichkapseln (Stand: 09/2011). 2011.
49. Biogen idec GmbH. Fachinformation Fumaderm® initial und Fumaderm® (Stand: 09/2013). 2013.
50. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten (Stand:07/2014). 2014.
51. Dermapharm AG. Fachinformation Acicutan® (Stand: 12/2012). 2012.
52. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 25 mg Fertigspritze (Stand: 01/2014). 2014.
53. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand: 09/2013). 2013.
54. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Remicade® Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 06/2013). 2013.
55. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Stelara® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02/2014). 2014.
56. Celgene Europe Ltd. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Otezla® 10 mg/20 mg/ 30 mg Filmtabletten (Stand: 01/2015). 2015.
57. Kircik LH, Gonzalez ME. How and when to use biologics in psoriasis. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2010;9(8 Suppl ODAC Conf Pt 2):s106-17.

58. von Usslar K. Entwicklung der Items für den Fragebogen "Patient Benefit Index 2.0" zu patientenrelevanten Therapiezielen und -nutzen. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg. Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen. 2012.
59. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *The British journal of dermatology*. 2008;158(3):558-66.
60. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *British journal of pharmacology*. 2010;160(4):810-20.
61. Wozel G, Aringer M, Bauer A, Burkhardt H, Günther C, Kämmerer E, et al. *Biologics in der Dermatologie*. 3 ed: UNI-MED Verlag AG; 2013.
62. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *The New England journal of medicine*. 2014;371(4):326-38.
63. Novartis International AG. Medienmitteilung. 2012.
64. HRI & Elsevier HA für Novartis. Analyse der Versorgung von Versicherten mit Psoriasis – eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von GKV-Routinedaten (Studienprotokoll). 2013.
65. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch. 2011.
66. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Archives of dermatology*. 2007;143(2):239-42.
67. Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Jeff Rustenbach S, Schafer I, et al. 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*. 2008;6(8):640-5.
68. Augustin M, Chapnik J, Gupta S, Buesch K, Radtke M. Psoriasis Causes High Costs, Reduced Productivity at Work and Quality of Life. 2011;37:353-9.
69. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Prävalenz und Inzidenz bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. 2015.
70. Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Schuppenflechte. Robert Koch-Institut; 2002.
71. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2013.

72. HRI & Elsevier HA für Novartis. Analyse der Versorgung von Versicherten mit Psoriasis – eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von GKV-Routinedaten (Präsentation). 2013.
73. Novartis Pharma GmbH. Epidemiologische Umfragen zur Psoriasis - Ergebnistabellen. 2014.
74. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. 2014.
75. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM, Identification, Management of P, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. The Journal of investigative dermatology. 2013;133(2):377-85.
76. Vena GA, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. European journal of dermatology : EJD. 2010;20(5):593-8.
77. Nast A, Reytan N, Rosumeck S, Erdmann R, Rzany B. 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. 2008;22(11):1337-42.
78. Feldman SR, Evans C, Russell MW. Systemic treatment for moderate to severe psoriasis: estimates of failure rates and direct medical costs in a north-eastern US managed care plan. The Journal of dermatological treatment. 2005;16(1):37-42.
79. PsoBest. Das deutsche Psoriasis-Register. Aktuelle Einschlusszahlen. 2015 [Zuletzt aktualisiert 21.04.2015; abgerufen am]; Abrufbar unter: <http://www.psobest.de/einschlusszahlen/>.

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 Tabelle 3-1 bis Tabelle 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx®)	Zielpopulation	Initialdosis ^a : 2 x 150 mg s. c. in W 0, 1, 2 und 3 danach: ab W 4 monatlich 2 x 150 mg s. c. (kontinuierlich)	1. Behandlungsjahr: 15,1 (à 300 mg) Folgejahre: 12 (à 300 mg)	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Subpopulation A				
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®)	Zielpopulation	Beginn mit Fumaderm® initial ^{a,b} : 1. W: 1x/d eine Tbl. abends. 2. W: 2x/d eine Tbl. jeweils morgens und abends 3. W: 3x/d eine Tbl. jeweils morgens, mittags und abends ab der 4. W Therapie mit Fumaderm®: 4. W: 1x/d eine Tbl. abends 5. W: 2x/d eine Tbl. jeweils morgens und abends 6. W: 3x/d eine Tbl jeweils morgens, mittags und abends. 7. W: 4x/d eine Tbl. jeweils eine morgens und mittags und zwei abends 8. W: 5x/d eine Tbl. davon jeweils zwei morgens und abends und eine mittags 9. W: 3x/d zwei Tbl. jeweils zwei morgens, mittags und abends (maximale Dosis) danach: 2-4x/d Tbl. als durchschnittliche Erhaltungsdosis (kontinuierlich)	1. Behandlungsjahr ^c : Fumaderm® initial 21 mit insgesamt 40 Tbl. Fumaderm® 345 mit insgesamt 1.077 Tbl (Spanne: 795-1.366 Tbl.) Folgejahre: Fumaderm® 365 mit insgesamt 1.095 Tbl. (Spanne: 730-1.460 Tbl.)	1

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)
Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	Zielpopulation	<p>Initialdosis^a: 2,5 mg/kg/d in 2 Einzeldosen aufgeteilt</p> <p>Nach einem Monat: schrittweise Dosiserhöhung um ca.1 mg/kg/d alle 4 W auf max. 5 mg/kg/d</p> <p>Dosisreduktion nach erfolgreichem Ansprechen z. B. um 50 mg alle 4 W auf minimal wirksame Dosis</p> <p>Erhaltungstherapie: 2,5-3,5 mg/kg/d (kontinuierlich)</p>	<p>1. Behandlungsjahr: 365</p> <p>2. Behandlungsjahr: 365</p>	<p>1</p> <p>(maximale Therapiedauer 2 Jahre)</p>
Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX®)	Zielpopulation	<p>Initialdosis^a: 5-10 mg zur Abschätzung der Toxizität</p> <p>Nach W 1 und unveränderten Laborparametern Fortführung mit ca. 7,5 mg danach schrittweise Erhöhung um 5-7,5 mg/W bis maximal 30 mg/W</p> <p>Dosisreduktion nach erfolgreichem Ansprechen auf minimal wirksame Dosis</p> <p>Erhaltungstherapie: 5-22,5 mg/W für Tabl. und 7,5-22,5 mg/W für Fertigspritzen (kontinuierlich)</p>	<p>1. Behandlungsjahr: 365</p> <p>Folgejahre: 365</p>	<p>1</p>

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

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)
Balneophototherapie ^f (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine [®] Lsg. + UV-A)	Zielpopulation	Zu Therapiebeginn: einmalige Bestimmung der MPD nach einer Pause von 96-120 h: 3-4 Anwend/W für 4-6 W mit einer optimalen Methoxsalen-Dosis von 0,5 mg/l Badewasser Abstand bis zum nächsten Behandlungszyklus: min. 6 Monate (in Zyklen)	1. Behandlungsjahr: 40 (Spanne: 24-48) Folgejahre: 40 (Spanne: 24-48) (2 Zyklen à 5 W mit 4 Anwend/W Spanne: 2 Zyklen à 4-6 W mit 3-4 Anwend/W)	1 Zyklus mit 4 Anwend/W für 5 W = 20 Tage (Spanne: 1 Zyklus mit 3-4 Anwend/W für 4-6 W = 12-24 Tage)
orale PUVA (Meladinine [®] Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	Zu Therapiebeginn: einmalige Bestimmung der MPD nach einer Pause von 72-96 h: 4 Anwend/W mit einer Methoxsalen-Dosis von 0,6 mg/kg KG für 4-6 W Abstand bis zum nächsten Behandlungszyklus: min. 6 Monate ^d (in Zyklen)	1. Behandlungsjahr: 40 (Spanne: 32-48) Folgejahre: 40 (Spanne: 32-48) (2 Zyklen à 5 W mit 4 Anwend/W Spanne: 2 Zyklen à 4-6 W mit 4 Anwend/W)	1 Zyklus mit 4 Anwend/W für 5 W = 20 Tage (Spanne: 1 Zyklus mit 4 Anwend/W für 4-6 W = 16-24 Tage)
NB UV-B	Zielpopulation	Zu Therapiebeginn: einmalige Bestimmung der MED danach: 3-5 Anwend/W für 4-6 W Abstand bis zum nächsten Behandlungszyklus: min. 6 Monate ^d (in Zyklen)	1. Behandlungsjahr: 40 (Spanne: 24-60) Folgejahre: 40 (Spanne: 24-60)	1 Zyklus mit 4 Anwend/W für 5 W = 20 Tage (Spanne: 1 Zyklus mit 3-5 Anwend/W für 4-6 W = 12-30 Tage)
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Subpopulation B				
Adalimumab (Humira [®])	Zielpopulation	Initialdosis ^a : 2 x 40 mg s. c. in W 0 danach: alle 14 Tage (ab W 1) 1 x 40 mg s. c. (kontinuierlich)	1. Behandlungsjahr: 26,1 (1 à 80 mg ^e , 25,1 à 40 mg) Folgejahre: 26,1 (à 40 mg)	1

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)
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Initialdosis ^a : in W 0, 2 und 6 5 mg/kg i. v. danach: alle 8 W 5 mg/kg i. v. (kontinuierlich)	1. Behandlungsjahr: 7,8 (à 5 mg/kg) Folgejahre: 7,0 (à 5 mg/kg)	1
Ustekinumab (Stelara®)	Zielpopulation	Initialdosis ^a : Patienten mit einem KG < 100 kg: 45 mg s. c. in W 0 und 4 oder: Patienten mit einem KG > 100 kg: 2 x 45 mg s. c. in W 0 und 4 danach: Patienten mit einem KG < 100 kg: alle 12 W 45 mg s. c. oder: Patienten mit einem KG > 100 kg: alle 12 W 2 x 45 mg s. c. (kontinuierlich)	1. Behandlungsjahr: 5,0 (à 45 mg) oder 5,0 (à 90 mg) Folgejahre: 4,4 (à 45 mg) oder 4,4 (à 90 mg)	1

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.

a: Die Initialdosen werden nur im 1. Behandlungsjahr verabreicht.

b: Die Bestandteile von Fumaderm® initial und Fumaderm® sind Dimethylfumarat; Ethylhydrogenfumarat, Calciumsalz; Ethylhydrogenfumarat, Magnesiumsalz und Ethylhydrogenfumarat, Zinksalz. Laut S3-Leitlinie wird Dimethylfumarat jedoch als Hauptwirkstoff angesehen (1).

c: Am 21. Behandlungstag wird sowohl Fumaderm® initial als auch Fumaderm® verabreicht.

d: Die Angaben zum Abstand bis zum nächsten Behandlungszyklus werden aus den Angaben des G-BA zur Balneophototherapie übernommen, da es für eine orale PUVA- und eine NB UV-B-Behandlung keine Angaben zu der Anzahl der jährlichen Behandlungszyklen gibt.

e: 80 mg Adalimumab werden als zwei Injektionen à 40 mg verabreicht.

f: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.

Anwend: Anwendungen

KG: Körpergewicht

MED: Minimale-Erythem-Dosis

MPD: Minimale-Phototoxische-Dosis

Tbl.: Tablette

W: Woche

s. c.: subkutan

i. v.: intravenös

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

Die Bezeichnung der Population bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 beschriebene Zielpopulation und die jeweiligen Subpopulationen. Für Patienten beider Subpopulationen wird ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht.

Secukinumab (Cosentyx®)

Cosentyx® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angezeigt, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (2).

Die laut Fachinformation empfohlene Dosis von Cosentyx® beträgt 300 mg Secukinumab subkutan monatlich (ab Woche 4) nach einer Initialdosis in Woche null, eins, zwei und drei im ersten Behandlungsjahr. Aus diesem Grund wird von 15,1 Behandlungen im ersten Behandlungsjahr und 12 Behandlungen in den Folgejahren pro Patient und Jahr ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie nicht zeitlich begrenzt, sodass für Cosentyx® keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (2). (Die Berechnungen zur Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr können in der Exceltabelle „Kalkulation der Injektionen von Cosentyx®, Stelara®, Remicade® und Humira®“ eingesehen werden (3)).

Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®)

Fumaderm® ist für die Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris indiziert, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit Fumaderm® initial ist erforderlich (4).

Laut Fachinformation empfiehlt sich eine einschleichende Dosierung, um ein optimales Wirkungs- und Verträglichkeitsprofil zu erreichen. Dazu erfolgt je nach individueller Verträglichkeit eine wöchentliche Steigerung um je eine magensaftresistente Tablette Fumaderm® initial beginnend mit einer Tablette in Woche eins. Während der dritten Behandlungswoche (3 x 1 Tablette Fumaderm® initial) wird die Behandlung nach Aufbrauchen der Packung beendet und unmittelbar mit Fumaderm® fortgesetzt. Da die Packung Fumaderm® initial einen Inhalt von 40 Tabletten hat, ist diese am Morgen des 21. Tages seit Therapiebeginn aufgebraucht, sodass am Abend des 21. Tages mit der Einnahme von einer Tablette Fumaderm® begonnen wird. Der Übergang auf Fumaderm® erfolgt somit zum Ende der dritten Behandlungswoche. Je nach individueller Verträglichkeit erfolgt eine wöchentliche Steigerung um je eine magensaftresistente Tablette Fumaderm®. Laut S3-Leitlinie benötigen die meisten mit Fumarsäureester behandelten Patienten zwischen 2 bis 4 Tabletten Fumaderm® als Erhaltungsdosis. Eine maximale tägliche Dosierung von 3 x 2 Tabletten Fumaderm® darf nicht überschritten werden.

Es wird von 21 Behandlungen Fumaderm® initial und 345 Behandlungen Fumaderm® pro Patient und Jahr im ersten Behandlungsjahr ausgegangen. Nach dem Packungsverbrauch von 40 Tabletten Fumaderm® initial erfolgt eine Auftitration der Dosierung von Fumaderm® bis zur maximalen Dosis von sechs Tabletten pro Tag gefolgt von einer Rücktitration bis zur jeweiligen Erhaltungsdosis. Patienten, die während der späteren Erhaltungstherapie eine mittlere Dosierung von drei Tabletten pro Tag einnehmen, erreichen diese Dosierung in der 12. Woche (Therapietage 77 bis 83) und wechseln ab dem 84. Tag in die Erhaltungstherapie. Patienten, die während der späteren Erhaltungstherapie zwei Tabletten pro Tag einnehmen, erreichen diese Dosierung in der 13. Woche (Therapietage 84 bis 90) und wechseln ab dem 91. Tag in die Erhaltungstherapie. Patienten, die während der Erhaltungstherapie vier Tabletten pro Tag einnehmen, erreichen diese Dosierung in der 11. Woche (Therapietage 70 bis 76) und wechseln ab dem 77. Tag in die Erhaltungstherapie.

Tabelle 3-15: Titrationsschema bei Fumaderm®

Therapietag	Dosierung (Tbl./d)	Anzahl der Tage mit einer Dosierung	Anzahl Tbl./ Dosierung (untere Spanne) ^a	Anzahl Tbl./ Dosierung (mittlere Dosis) ^b	Anzahl Tbl./ Dosierung (obere Spanne) ^c
21-27	1	7	7	7	7
28-34	2	7	14	14	14
35-41	3	7	21	21	21
42-48	4	7	28	28	28
49-55	5	7	35	35	35
56-62	6	7	42	42	42
63-69	5	7	35	35	35
70-76	4	7	28	28	28
77-83	3	7	21	21	Beginn der Erhaltungstherapie
84-90	2	7	14	Beginn der Erhaltungstherapie	
ab dem 91. Tag			Beginn der Erhaltungstherapie		
Anzahl Tbl. während der Titration			245	231	210
a: untere Spanne = 2 Tabletten während der Erhaltungstherapie b: Mittelwert = 3 Tabletten während der Erhaltungstherapie c: obere Spanne = 4 Tabletten während der Erhaltungstherapie d: Tag Tbl.: Tabletten					

Bei der Erhaltungstherapie wird den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie gefolgt und mit einer durchschnittlichen Anzahl von drei Tabletten pro Tag (ab Tag 84) und einer Spanne von zwei bis vier Tabletten pro Tag (ab Tag 91 bzw. 77) gerechnet. Die Anzahl der Tabletten pro Tag wird mit der Anzahl der Tage in der Erhaltungstherapie im 1. Behandlungsjahr multipliziert. Danach wird die Anzahl der Tabletten aus der Dosistitration und der Erhaltungstherapie summiert (Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Anzahl der Fumaderm[®]-Tabletten im 1. Behandlungsjahr

Therapietage während der Erhaltungstherapie	Dosierung (Tbl./d) während der Erhaltungstherapie	Anzahl der Tage mit einer Dosierung	Anzahl Tbl. während der Erhaltungstherapie	Anzahl Tbl. während der Dosistitration	Summe Tabletten im 1. Behandlungsjahr
91-365	2 (untere Spanne)	275	550	245	550 + 245 = 795
84-365	3 (Durchschnitt)	282	846	231	846 + 231 = 1.077
77-365	4 (obere Spanne)	289	1.156	210	1.156 + 210 = 1.366
d: Tag Tbl.: Tabletten					

In den Folgejahren wird mit 365 Behandlungen Fumaderm[®] pro Patient und Jahr ausgegangen. Zur Berechnung der benötigten Anzahl an Tabletten in den Folgejahren wird mit einer durchschnittlichen Anzahl von drei Tabletten pro Tag und einer Spanne von zwei bis vier Tabletten pro Tag gerechnet (Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Anzahl der Fumaderm[®]-Tabletten in den Folgejahren

Therapietage während der Erhaltungstherapie	Dosierung (Tbl./d) während der Erhaltungstherapie	Anzahl der Tage mit einer Dosierung	Anzahl Tbl. während der Erhaltungstherapie
1-365	2 (untere Spanne)	365	730
1-365	3 (Durchschnitt)	365	1.095
1-365	4 (obere Spanne)	365	1.460
d: Tag Tbl.: Tabletten			

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Fumaderm[®] keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (2).

Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)

Immunosporin® bzw. Sandimmun Optoral® Weichkapseln sind für die Behandlung von schwersten therapieresistenten Formen der Psoriasis, insbesondere vom Plaque-Typ, indiziert, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (5). Bei anderen Ciclosporin-Präparaten, wie z. B. dem Generikum Ciclosporin dura®, kann die Indikationsbeschreibung leicht abweichen. Die Einnahme dieser Weichkapseln ist zur Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, indiziert (6).

Laut Fachinformation von Sandimmun Optoral® Weichkapseln empfiehlt sich zur Einleitung einer raschen Rückbildung eine orale Initialdosis von 2,5 mg pro kg Körpergewicht pro Tag (2,5 mg/kg/Tag) aufgeteilt in zwei getrennte Einzeldosen. Falls nach einem Monat keine Besserung festgestellt wird, kann die Tagesdosis in Schritten zu 1 mg/kg/Tag bis auf maximal 5 mg/kg/Tag erhöht werden. Da der klinische Wirkungseintritt von Ciclosporin nach vier Wochen erwartet wird, erfolgt die stufenweise Dosiserhöhung alle vier Wochen. Die Angaben der Fachinformation von Sandimmun® Optoral Weichkapseln und der S3-Leitlinie werden auch vom „Konsens zur Verwendung von Ciclosporin in der dermatologischen Praxis“ bestätigt (0,5 mg/kg/Tag bis 1 mg/kg/Tag in zwei- bis vierwöchigem Abstand) (7). Zur Berechnung der Gesamtdosis Ciclosporin eines Psoriasis-Patienten wird die Dosis/kg/Tag mit dem Körpergewicht multipliziert und auf die nächste mit den im Handel befindlichen Präparaten abbildbare Dosierungseinheit auf- bzw. abgerundet. Die Gesamtdosis pro Patient und Tag wird auf zwei Einzeldosen aufgeteilt. Dazu wird die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.

Tabelle 3-18: Auftitration von Ciclosporin

Tag	Dosis/kg /Tag	Gesamtdosis pro Tag berechnet ^a	Gesamtdosis pro Tag verabreicht	verwendete Weichkapseln pro Tag	verwendete Weichkapseln gesamt
1-28	2,5 mg	213,75 mg	220 mg	2 x 100 mg 2 x 10 mg	56 à 100 mg 56 à 10 mg
29-56	3,5 mg	299,25 mg	300 mg	2 x 100 mg 2 x 50 mg	56 à 100 mg 56 à 50 mg
57-84	4,5 mg	384,75 mg	400 mg	4 x 100 mg	112 à 100 mg
91-120	5 mg	427,50 mg	420 mg	4 x 100 mg 2 x 10 mg	112 à 100 mg 56 à 10 mg

a: Es wird mit einem Körpergewicht von 85,5 kg gerechnet (Herleitung siehe Tabelle 3-19).

Das zugrunde gelegte Körpergewicht von Psoriasis-Patienten berechnet sich als mittleres Durchschnittsgewicht aus den Angaben des PsoBEST-Registers (8) und den Daten der klinischen Phase-III-Studien ERASURE, FIXTURE und SCULPTURE (Tabelle 3-19). Es liegt bei 85,5 kg.

Tabelle 3-19: Berechnung des Durchschnittsgewichts von Psoriasis-Patienten

Studienname	Durchschnittsgewicht [kg] der Patienten/Studie	Fallzahl der Studie [n]
ERASURE	88,6	738
FIXTURE	83,3	1.306
SCULPTURE	85,2	966
PsoBest-Register	85	2.556
Berechnetes Durchschnittsgewicht aus allen Studien	85,5	

Nach erfolgreichem Ansprechen erfolgt laut S3-Leitlinie eine Dosisreduktion z. B. um 50 mg alle vier Wochen (1).

Tabelle 3-20: Rücktitration von Ciclosporin bis zur durchschnittlichen Erhaltungstherapie

Tag	Dosis/kg/Tag	Gesamtdosis pro Tag berechnet	Gesamtdosis pro Tag verabreicht	verwendete Weichkapseln pro Tag	verwendete Weichkapseln gesamt
121-148	4,4 mg	376,20 mg	375 mg	2 x 100 mg 2 x 50 mg 2 x 25 mg	56 à 100 mg 56 à 50 mg 56 à 25 mg
149-176	3,5 mg	299,25 mg	300 mg	2 x 100 mg 2 x 50 mg	56 à 100 mg 56 à 50 mg
177-204	3 mg	256,5 mg	250 mg	2 x 100 mg 2 x 25 mg	56 à 100 mg 56 à 25 mg
205-232	2,5 mg	213,75 mg	220 mg	2 x 100 mg 2 x 10 mg	56 à 100 mg 56 à 10 mg

Laut S3-Leitlinie ergibt sich für die untere Spanne der Erhaltungstherapie eine Dosis von 2,5 mg/kg/Tag, da bis zur minimal wirksamen Dosis rücktitriert werden soll (1). „Der Konsens zur Verwendung von Ciclosporin in der dermatologischen Praxis“ gibt eine Erhaltungstherapie von maximal 3,5 mg/kg/Tag an, sodass den folgenden Berechnungen eine Spanne von 2,5 mg/kg/Tag bis 3,5 mg/kg/Tag und eine mittlere Dosis von 3 mg/kg/Tag für die Erhaltungstherapie zugrunde gelegt wurde (Tabelle 3-21) (7). Ciclosporin wird als kontinuierliche Langzeittherapie verabreicht, die maximale Therapiedauer beträgt jedoch laut S3-Leitlinie maximal 2 Jahre (1). Es wird mit 365 Behandlungen Ciclosporin pro Patient und Jahr im ersten und zweiten Behandlungsjahr ausgegangen.

Tabelle 3-21: Verwendete Menge an Ciclosporin-Weichkapseln während der Erhaltungstherapie

Tage im Behandlungsjahr	Dosis/kg/Tag	Gesamtdosis pro Tag verabreicht	verwendete Weichkapseln pro Tag	verwendete Weichkapseln gesamt
1. Behandlungsjahr				
189	3,5 mg	300 mg	2 x 100 mg 2 x 50 mg	378 à 100 mg 378 à 50 mg
161	3 mg	250 mg	2 x 100 mg 2 x 25 mg	322 à 100 mg 322 à 25 mg
133	2,5 mg	220 mg	2 x 100 mg 2 x 10 mg	266 à 100 mg 266 à 10 mg
2. Behandlungsjahr				
365	3,5 mg	300 mg	2 x 100 mg 2 x 50 mg	730 à 100 mg 730 à 50 mg
365	3 mg	250 mg	2 x 100 mg 2 x 25 mg	730 à 100 mg 730 à 25 mg
365	2,5 mg	220 mg	2 x 100 mg 2 x 10 mg	730 à 100 mg 730 à 10 mg

Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX®)

MTX HEXAL® Tabletten sind für die Behandlung von schweren Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, indiziert, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (9). MTX kann in dieser Indikation auch als Fertigspritze verabreicht werden. Das zugelassene Anwendungsgebiet der Fertigspritzen spezifiziert die konventionellen Therapien dabei genauer und beschreibt, dass die Patienten nicht ausreichend mit konventionellen Therapie-Methoden wie Phototherapie, PUVA-Therapie und Retinoiden behandelt werden können (10, 11).

Therapie mit Tabletten (MTX HEXAL®)

Laut Fachinformation von MTX HEXAL® Tabletten wird vor Behandlungsbeginn eine einmalige oral eingenommene Testdosis von 2,5 mg bis 5 mg zur Abschätzung der Toxizität empfohlen. Die Angaben beziehen sich auf einen Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg. Da für einen Psoriasis-Patienten ein durchschnittliches Körpergewicht von 85,5 kg angegeben wird (Tabelle 3-19), wird zur Abschätzung der Toxizität im Folgenden mit einer Initialdosis von 5 mg gerechnet (9). Bei einer Woche später unveränderten Laborparametern wird die Therapie mit einer Dosis von ca. 7,5 mg fortgeführt. Die Dosis soll unter Überwachung der Laborparameter in Schritten von 5 mg bis 7,5 mg gesteigert werden bis ein optimales Therapieergebnis erreicht wird. Eine wöchentliche Dosis von 30 mg sollte jedoch nicht überschritten werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosierung schrittweise auf die minimal wirksame Dosis reduziert werden (Tabelle 3-22) (9). Laut S3-Leitlinie wird für die Erhaltungstherapie eine Dosis von 5 mg bis 22,5 mg pro Woche angegeben. Der klinische Wirkungseintritt erfolgt nach vier bis acht Wochen (1).

Tabelle 3-22: Titration zur Dosisfindung bei einer MTX-Therapie mit Tabletten

Woche	Dosis/Woche (Spanne)	verwendete Tabletten pro Woche ^a
Abschätzung der Toxizität		
1	5 mg	1 x 5 mg
Auftitration		
2	7,5 mg	1 x 7,5 mg
3	10 mg (5-15 mg)	1 x 10 mg (1 x 5 mg und 1 x 15 mg))
4	15 mg (5-22,5 mg)	1 x 15 mg (1 x 5 mg und 2 x 10 mg + 1 x 2,5 mg)
5	17,5 mg (5-30 mg)	1 x 10 mg + 1 x 7,5 mg (1 x 5 mg und 3 x 10 mg)
Rücktitration		
6	15 mg (5-22,5 mg)	1 x 15 mg (1 x 5 mg und 2 x 10 mg + 1 x 2,5 mg)
a: Es wird die wirtschaftlichste Darreichungsform dargestellt.		

Therapie mit Fertigspritzen (MTX HEXAL[®] und METEX[®])

Laut Fachinformation der Fertigspritzen wird vor Behandlungsbeginn eine einmalige parenterale Gabe von 5 mg bis 10 mg empfohlen, um idiosynkratische Nebenwirkungen aufzuspüren. Da es für Fertigspritzen keine Dosis mit 5 mg gibt und die fortlaufende Dosis eine Woche später bei 7,5 mg liegt, wird mit einer Initialdosis von 7,5 mg gerechnet (10, 11). Eine Woche später wird die Therapie mit einer Dosis von 7,5 mg fortgeführt. Die Dosierung wird schrittweise gesteigert. Da keine genauen Angaben dazu gemacht werden, in welchen Dosisschritten die Dosiserhöhung gemacht werden soll, erfolgt sie in Anlehnung an die Therapie mit MTX HEXAL[®] Tabletten in Schritten von 5 mg bis 7,5 mg bis ein optimales Therapieergebnis erreicht wird (9). Eine Wochendosis von 25 mg sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden, kann in Ausnahmefällen, wenn klinisch begründet, aber auch bei 30 mg liegen. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosierung schrittweise auf die minimal wirksame Dosis reduziert werden (Tabelle 3-23) (10, 11). Laut S3-Leitlinie wird für die Erhaltungstherapie eine Dosis von 5 mg bis 22,5 mg pro Woche angegeben. Da es bei der Behandlung mit Fertigspritzen keine Dosis mit 5 mg gibt, wird eine Spanne von 7,5 mg bis 22,5 mg gewählt. Der klinische Wirkungseintritt erfolgt nach vier bis acht Wochen (1).

Tabelle 3-23: Titration zur Dosisfindung bei einer MTX-Therapie mit Fertigspritzen

Woche	Dosis/Woche (Spanne)	verwendete Fertigspritzen pro Woche
Abschätzung der Toxizität		
1	7,5 mg	1 x 7,5 mg
Auftitration		
2	7,5 mg	1 x 7,5 mg
3	12,5 mg (7,5-15 mg)	1 x 12,5 mg (1 x 7,5 mg und 1 x 15 mg)
4	15 mg (7,5-22,5 mg)	1 x 15 mg (1 x 7,5 mg und 1 x 22,5 mg)
5	17,5 mg (7,5-30 mg)	1 x 17,5 mg (1 x 7,5 mg und 1 x 30 mg)
Rücktitration		
6	15 mg (7,5-22,5 mg)	1 x 15 mg (1 x 7,5 mg und 1 x 22,5 mg)

Phototherapie

Balneophototherapie

Bei dieser Therapie kommt eine Kombination aus einem Bad in verschiedenen Medien und einer UV-Lichttherapie zur Anwendung. Es gibt sowohl die asynchrone Balneophototherapie, bei der zuerst ein Bad und dann eine Bestrahlung erfolgen, und die synchrone Balneophototherapie, bei der die Bestrahlung während des Bades erfolgt (14).

Zu der asynchronen Balneophototherapie gehören die Balneo-PUVA (Bade-PUVA) und die asynchrone Photosoletherapie. Bei der erst genannten Therapie enthält das Bad ein Psoralensalz (Methoxsalen) und die anschließende Bestrahlung erfolgt mit UV-A-Licht. Bei der asynchronen Photosoletherapie ist das Bad mit Sole angereichert und die anschließende Bestrahlung erfolgt in der Regel mit UVB-Licht (14).

Alle drei Formen der Balneophototherapie werden über dieselbe Gebührenordnungsposition (10350) abgerechnet, sodass die Kosten der jeweiligen Therapien gleich sind. Daher werden die Kosten der Balneophototherapie im Dossier beispielhaft anhand der Balneo-PUVA-Therapie dargestellt (31).

Balneo-PUVA (Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 % + UV-A-Bestrahlung)

Das Meladinine®-Lösungskonzentrat ist nach Verdünnung für die Anwendung als Bad mit anschließender UV-A-Bestrahlung zur Behandlung der Psoriasis vulgaris indiziert (12). Das Lösungskonzentrat enthält den Wirkstoff Methoxsalen. Zu Beginn der Therapie erfolgt die Bestimmung der minimalen UV-A-Dosis, die eine durch PUVA-Behandlung ausgelöste Hautrötung erzeugt (Bestimmung der Minimalen-Phototoxizitäts-Dosis, MPD-Bestimmung). Nach einer Pause von 96 Stunden bis 120 Stunden kann mit der Therapie begonnen werden (1). 1 ml Badezusatz enthält 3 mg der Wirkstoffes Methoxsalen. Für ein Vollbad werden 25 ml Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 % ad 150 l Badewasser gegeben. Das hergestellte Bad enthält somit gemäß der empfohlenen Dosierung eine Konzentration von 0,5 mg Methoxsalen pro 1 l Badewasser. Unmittelbar nach dem Bad erfolgt die Bestrahlung mit UV-A. Die initiale UV-A Dosis wird abhängig vom Hauttyp ermittelt. Die untere Spanne der Initialdosis beträgt $0,2 \text{ J/cm}^2$ Körperoberfläche bei Hauttyp I und reicht bis zur oberen Spanne von $0,6 \text{ J/cm}^2$ Körperoberfläche für Hauttyp IV. Patienten mit Hauttyp I (Keltischer Typ) haben in der Regel eine sehr blasse Hautfarbe und rötliches Haar. Patienten mit einem Hauttyp IV (mediterraner Typ) haben braune Haut und dunkelbraune bis schwarze Haare (13). Alternativ kann die Initialdosis 30 % der MPD betragen.

Die Steigerung der UV-A-Dosis sollte individuell angepasst werden. Die UV-A-Dosis kann um maximal 50 % ($0,3 \text{ J/cm}^2$ bei einer Initialdosis von $0,6 \text{ J/cm}^2$) der initialen UV-A-Dosis gesteigert werden. Als minimale UV-A-Dosis wird somit mit $0,2 \text{ J/cm}^2$ Körperoberfläche und als maximale UV-A-Dosis mit $0,9 \text{ J/cm}^2$ Körperoberfläche ($0,6 \text{ J/cm}^2 + 0,3 \text{ J/cm}^2 = 0,9 \text{ J/cm}^2$) gerechnet. Es können jedoch keine Angaben zu einer durchschnittlichen Bestrahlungsdosis gemacht werden, da die UV-Dosis des jeweiligen Patienten von verschiedenen Parametern, wie z. B. der Dosierungsfrequenz oder dem Hauttyp abhängt.

Die Anwendungsdauer (Behandlungszyklus) beträgt im Allgemeinen vier bis sechs Wochen bei einer Anwendungshäufigkeit von drei bis vier Bädern pro Woche (12). Gemäß dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Balneophototherapie kann ein neuer Behandlungszyklus frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Behandlungszyklus erfolgen (14). Somit wird von maximal zwei Behandlungszyklen für das erste Behandlungsjahr bzw. die Folgejahre ausgegangen. Laut deutscher S3-Leitlinie ist die Balneo-PUVA nicht als Erhaltungstherapie geeignet (1).

Zur Berechnung der oberen und unteren Spanne von Methoxsalen wurden die Angaben zur Behandlungsdauer aus der Fachinformation von Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 % verwendet (untere Spanne: drei Anwendungen pro Woche für vier Wochen; obere Spanne: vier Anwendungen pro Woche für sechs Wochen). Zur Berechnung des Mittelwertes wurden vier Anwendungen pro Woche zugrunde gelegt. Diese Angaben werden durch den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Balneophototherapie bestätigt, welcher drei bis fünf Behandlungen und somit durchschnittlich vier Anwendungen pro Woche empfiehlt (14). Als durchschnittliche Behandlungsdauer eines Behandlungszyklus wurden fünf Wochen gewählt, da die Anwendungsdauer laut Fachinformation von Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 % vier bis sechs Wochen beträgt (12).

Orale PUVA (Meladinine® 10 mg Tabletten + UV-A-Bestrahlung)

Meladinine® 10 mg Tabletten sind für schwere Formen der Psoriasis vulgaris indiziert. Die optimale Dosierung beträgt 0,6 mg Methoxsalen pro kg Körpergewicht. Eine Tablette enthält 10 mg des Wirkstoffes, sodass bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,5 kg fünf Tabletten pro Behandlung verabreicht werden ($85,5 \text{ kg} \times 0,6 \text{ mg} = 51,3 \text{ mg}$; entspricht fünf Tabletten à 10 mg) (Tabelle 3-19) (15). Die Einnahme erfolgt zwei Stunden vor Bestrahlungsbeginn. Ein Lichttreppentest zur Feststellung der MPD, die gleichzeitig die erste therapeutische Dosis darstellt, ist mit dem verwendeten Bestrahlungsgerät bei Beginn der Therapie empfehlenswert. Laut S3-Leitlinie wird je nach Hauttyp eine Initialdosis von 0,3-1,0 J/cm² empfohlen. Danach wird die Therapie mit 75 % der MPD oder je nach Zustand der Hautpigmentierung fortgeführt. Das Auftreten einer leichten Hautreaktion (Rötung) gilt dabei als Indikator für das Erreichen des optimalen Dosisbereiches. Laut Ochsendorf beträgt die UV-A-Dosis während der ersten 16 Behandlungstage zwischen 0,6 und 1,5 J/cm² Körperoberfläche (13). Es können jedoch keine Angaben zu einer durchschnittlichen Bestrahlungsdosis gemacht werden, da die UV-Dosis des jeweiligen Patienten von verschiedenen Parametern, wie z. B. der Dosierungsfrequenz oder dem Hauttyp abhängt.

Zu Beginn sollte die Behandlung viermal pro Woche durchgeführt werden, jedoch an zweimal zwei Tagen hintereinander mit einer Behandlungspause von einem Tag (15). Die Anwendungsdauer bzw. ein Behandlungszyklus beträgt laut S3-Leitlinie im Allgemeinen vier bis sechs Wochen (1). Als Mittelwert wird die Dauer des Behandlungszyklus von fünf Wochen mit jeweils vier Anwendungen pro Woche angegeben. Ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Behandlungszyklus erfolgen. Somit wird von maximal zwei Behandlungszyklen für das erste Behandlungsjahr bzw. die Folgejahre ausgegangen.

Die Angaben zu der Anzahl der Behandlungszyklen pro Jahr erfolgen in Anlehnung an den G-BA-Beschluss zur Balneophototherapie, da es für eine orale PUVA-Behandlung keine Angaben dazu gibt (14). Laut deutscher S3-Leitlinie ist die orale PUVA nicht als Erhaltungstherapie geeignet (1).

NB UV-B-Bestrahlung

Die Schmalspektrum (Narrowband, NB) UV-B-Therapie bei einer Wellenlänge von 311 nm wird von der S3-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis vulgaris empfohlen. Zu Beginn der Therapie erfolgt die Minimale-Erythem-Dosis (MED) mit einer anschließenden Pause von 24 Stunden. Die Initialdosis zu Therapiebeginn wird in Abhängigkeit des Hauttyps bestimmt und liegt zwischen 0,2 J/cm² bis 0,6 J/cm² Körperoberfläche. Alternativ können 70 % der MED als Initialdosis verwendet werden. Die Behandlung erfolgt drei- bis fünfmal pro Woche und die UV-B-Dosis kann je nach Ansprechen um 20 % bis 30 % gesteigert werden, sodass die maximale UV-B-Dosis bei 0,78 J/cm² Körperoberfläche liegt (13, 16). Es können keine Angaben zu einer durchschnittlichen Dosis gemacht werden, da die UV-Dosis des jeweiligen Patienten von verschiedenen Parametern, wie z. B. der Dosierungsfrequenz oder dem Hauttyp abhängt. Die Anwendungsdauer (Behandlungszyklus) beträgt vier bis sechs Wochen, da die Ansprechrates durchschnittlich zu diesen Zeitpunkten erreicht wird (1). Ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Behandlungszyklus erfolgen. Somit wird von maximal zwei Behandlungszyklen für das erste Behandlungsjahr bzw. die Folgejahre ausgegangen. Die Angaben zu der Anzahl der Behandlungszyklen pro Jahr erfolgen in Anlehnung an den G-BA-Beschluss zur Balneophototherapie, da es für eine NB-UV-B-Behandlung keine Angaben dazu gibt (14). Laut deutscher S3-Leitlinie ist die NB UV-B-Bestrahlung nicht als Erhaltungstherapie geeignet (1).

Adalimumab (Humira®)

Humira® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt (17).

Die empfohlene Dosierung von Humira® für erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis beträgt laut Fachinformation 80 mg (zwei Injektionen à 40 mg) subkutan einmalig als Induktionsdosis verabreicht, gefolgt von 40 mg Adalimumab subkutan jede zweite Woche beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Daher wird sowohl im ersten Behandlungsjahr als auch in den Folgejahren mit 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr gerechnet.

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie nicht zeitlich begrenzt, sodass für Humira® keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (17). (Die Berechnungen zur Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr können in der Exceltabelle „Kalkulation der Injektionen von Cosentyx®, Stelara®, Remicade® und Humira®“ eingesehen werden (3).

Infliximab (Remicade®)

Remicade® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (18).

Die laut Fachinformation empfohlene Dosierung von Remicade® beträgt 5 mg/kg als intravenöse Infusion in Woche null, zwei und sechs und danach alle acht Wochen im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren entfallen die Induktionsdosen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie nicht zeitlich begrenzt, sodass von 7,8 Behandlungen im ersten Behandlungsjahr und sieben Behandlungen in den Folgejahren pro Patient pro Jahr ausgegangen wird (18). (Die Berechnungen zur Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr können in der Exceltabelle „Kalkulation der Injektionen von Cosentyx®, Stelara®, Remicade® und Humira®“ eingesehen werden (3)).

Ustekinumab (Stelara®)

Stelara® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, MTX oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett-A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (19).

Die vom Hersteller empfohlene Dosierung beträgt laut Fachinformation für Patienten mit einem Körpergewicht unter 100 kg 45 mg subkutan in Woche null und vier und danach alle 12 Wochen. Für Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg beträgt sie 90 mg subkutan in Woche null und vier und danach alle 12 Wochen. Somit kann von 5 Behandlungen im ersten Behandlungsjahr und 4,4 Behandlungen in den Folgejahren pro Patient und Jahr ausgegangen werden. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie nicht zeitlich begrenzt, sodass für Stelara® keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (19). In einer klinischen Studie (PHOENIX 2) wurde die Wirksamkeit von Ustekinumab nach einer Dosisanpassung untersucht. Die Studienergebnisse zeigen, dass Patienten, die Ustekinumab alle acht Wochen bekamen, eine bessere Wirksamkeit zeigten als bei einem 12-Wochen-Rhythmus. Daher ist davon auszugehen, dass Ustekinumab in der Praxis häufiger als alle 12 Wochen verabreicht wird (20). (Die Berechnungen zur Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr können in der Exceltabelle „Kalkulation der Injektionen von Cosentyx®, Stelara®, Remicade® und Humira®“ eingesehen werden (3)).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab (Cosentyx®)	Zielpopulation	Initialdosis ^a : 2 x 150 mg s. c. in W 0, 1, 2 und 3 danach: ab W 4 monatlich 2 x 150 mg s. c. (kontinuierlich)	1. Behandlungsjahr: 15,1 Folgejahre: 12
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Subpopulation A			
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®)	Zielpopulation	Beginn mit Fumaderm® initial ^{a,b} : 1. W: 1x/d eine Tbl abends. 2. W: 2x/d eine Tbl. jeweils morgens und abends 3. W: 3x/d eine Tbl. jeweils morgens, mittags und abends ab der 4. W Therapie mit Fumaderm®: 4. W: 1x/d eine Tbl. abends 5. W: 2x/d eine Tbl. jeweils morgens und abends 6. W: 3x/d eine Tbl jeweils morgens, mittags und abends. 7. W: 4x/d eine Tbl. jeweils eine morgens und mittags und zwei abends	1. Behandlungsjahr ^c : Fumaderm® initial: 21 Fumaderm®: 345 Folgejahre: Fumaderm®: 365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<p>8. W: 5x/d eine Tbl. davon jeweils zwei morgens und abends und eine mittags 9. W: 3x/d zwei Tbl. jeweils zwei morgens, mittags und abends (maximale Dosis)</p> <p>danach: 2-4x/d Tbl. als durchschnittliche Erhaltungsdosis (kontinuierlich)</p>	
Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	Zielpopulation	<p>Initialdosis^a: 2,5 mg/kg/d in 2 Einzeldosen aufgeteilt Nach einem Monat: schrittweise Dosiser- höhung um ca. 1 mg/kg/d alle 4 W auf max. 5 mg/kg/d Dosisreduktion nach erfolgreichem Ansprechen z. B. um 50 mg alle 4 W auf minimal wirksame Dosis Erhaltungstherapie: 2,5-3,5 mg/kg/d (kontinuierlich)</p>	<p>1. Behandlungsjahr: 365</p> <p>2. Behandlungsjahr: 365 (max. Therapiedauer 2 Jahre)</p>
Methotrexat (MTX® HEXAL und METEX®)	Zielpopulation	<p>Initialdosis^a: 5-10 mg zur Abschätzung der Toxizität Nach W 1 und unver- änderten Laborpara- metern Fortführung mit ca. 7,5 mg danach schrittweise Erhöhung um 5- 7,5 mg/W bis maximal 30 mg/W danach Dosisreduktion nach erfolgreichem Ansprechen auf minimal wirksame Dosis</p>	<p>1. Behandlungsjahr: 365</p> <p>Folgejahre: 365</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		Erhaltungstherapie: 5-22,5 mg/W für Tabl. und 7,5-22,5 mg/W für Fertigspritzen (kontinuierlich)	
Balneophototherapie ^f (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine [®] Lsg. + UV-A)	Zielpopulation	Zu Therapiebeginn: einmalige Bestimmung der MPD nach einer Pause von 96-120 h: 3-4 Anwend/W für 4- 6 W mit einer optimalen Methoxsalen-Dosis von 0,5 mg/l Badewasser Abstand bis zum nächsten Behandlungszyklus: min.6 Monate (in Zyklen)	2 Zyklen mit 4 Anwend/W für 5 W = 40 Behandlungstage (Spanne: 2 Zyklen mit 3-4 Anwend/W für 4-6 W = 24-48 Behandlun- gstage)
orale PUVA (Meladinine [®] Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	Zu Therapiebeginn: einmalige Bestimmung der MPD nach einer Pause von 72-96 h: 4 Anwend/W für 4- 6 W mit einer optimalen Methox- salen-Dosis von 0,6 mg/kg KG Abstand bis zum nächsten Behandlungszyklus: min.6 Monate ^d (in Zyklen)	2 Zyklen mit 4 Anwend/W für 5 W = 40 Behandlungstage (Spanne: 2 Zyklen mit 4 Anwend/W für 4- 6 W = 32- 48 Behandlungstage)
NB UV-B	Zielpopulation	Zu Therapiebeginn: einmalige Bestimmung der MED danach: 3-5 Anwend/W für 4- 6 W Abstand bis zum nächsten Behandlungszyklus: min.6 Monate ^d (in Zyklen)	2 Zyklen mit 4 Anwend/W für 5 W = 40 Behandlungstage (Spanne: 2 Zyklen mit 3-5 Anwend/W für 4-6 W = 24-60 Behandlungstage)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Subpopulation B			
Adalimumab (Humira®)	Zielpopulation	Initialdosis ^a : 2 x 40 mg s. c. in W 0 danach: alle 14 Tage 1 x 40 mg s. c. (kontinuierlich)	1. Behandlungsjahr: 26,1 ^e Folgejahre: 26,1
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Initialdosis ^a : in W 0, 2 und 6 5 mg/kg i. v. danach: alle 8 W 5 mg/kg i. v. (kontinuierlich)	1. Behandlungsjahr: 7,8 Folgejahre: 7
Ustekinumab (Stelara®)	Zielpopulation	Initialdosis ^a : Patienten mit einem KG < 100 kg: 45 mg s. c. in W 0 und 4 oder: Patienten mit einem KG > 100 kg: 2 x 45 mg s. c. in W 0 und 4 danach: Patienten mit einem KG < 100 kg: alle 12 W 45 mg s. c.	1. Behandlungsjahr: 5,0 Folgejahre: 4,4
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
<p>a: Die Initialdosen werden nur im 1. Behandlungsjahr verabreicht.</p> <p>b: Die Bestandteile von Fumaderm® initial und Fumaderm® sind Dimethylfumarat; Ethylhydrogenfumarat, Calciumsalz; Ethylhydrogenfumarat, Magnesiumsalz und Ethylhydrogenfumarat, Zinksalz. Laut S3-Leitlinie wird Dimethylfumarat jedoch als Hauptwirkstoff angesehen (1).</p> <p>c: Am 21. Behandlungstag wird sowohl Fumaderm® initial als auch Fumaderm® verabreicht.</p> <p>d: Die Angaben zum Abstand bis zum nächsten Behandlungszyklus werden aus den Angaben des G-BA zur Balneophototherapie übernommen, da es für eine orale PUVA- und eine NB UV-B-Behandlung keine Angaben zu den jährlichen Behandlungszyklen gibt.</p> <p>e: Bei der ersten Behandlung werden 80 mg Adalimumab als zwei Injektionen à 40 mg verabreicht.</p> <p>f: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.</p> <p>Anwend: Anwendungen KG: Körpergewicht MED: Minimale-Erythem-Dosis/ MPD: Minimale-Phototoxische-Dosis Tbl.: Tablette W: Woche s. c.: subkutan/ i. v.: intravenös</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx®)	Zielpopulation	1. Behandlungsjahr: 15,1 Folgejahre: 12	300 mg	Es können keine Angaben zur DDD gemacht werden, da keine amtliche DDD verfügbar ist. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt: 1. Behandlungsjahr: 4.530 mg Folgejahre: 3.600 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Subpopulation A				
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®)	Zielpopulation	1. Behandlungsjahr: 365 Folgejahre: 365	Induktion mit Fumaderm® initial ^a : 40 Tbl. à 30 mg DMF in 3 W Therapie mit Fumaderm® ^a : 3 x 120 mg DMF/d (Spanne: 2 x 120 mg DMF/d bis 4 x 120 mg DMF/d	Es können keine Angaben zur DDD gemacht werden, da keine amtliche DDD verfügbar ist. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt: 1. Behandlungsjahr: 129,24 g (95,4-163,92 g) Folgejahre: 131,4 g (87,6-175,92 g)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	Zielpopulation	1. Behandlungsjahr: 365 2. Behandlungsjahr: 365	Spanne während der Titration: 2,5-5 mg/kg/d Erhaltungstherapie: 3 mg/kg/d (Spanne: 2,5-3,5 mg/kg/d)	Die Angabe erfolgt für einen Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von 85,5 kg: 1. Behandlungsjahr: 414,7 DDD (396,8-452,5 DDD) 2. Behandlungsjahr: 365 DDD (321,2-438 DDD) (amtliche DDD: 250 mg)
Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX®)	Zielpopulation	1. Behandlungsjahr: 365 Folgejahre: 365	Tabletten: Spanne während der Titration: 5-30 mg/W Erhaltungstherapie: 15 mg/W (Spanne: 5-22,5 mg/W)	Tabletten: 1. Behandlungsjahr: 304 DDD (105-455 DDD) Folgejahre: 312 DDD (104-468 DDD) (amtliche DDD: 2,5 mg)
			Fertigspritzen: Spanne während der Titration: 7,5-30 mg/W Erhaltungstherapie: 15 mg/W (Spanne: 7,5-22,5 mg/W)	Fertigspritzen: 1. Behandlungsjahr: 306 DDD (156-456 DDD) Folgejahre: 312 DDD (156-468 DDD) (amtliche DDD: 2,5 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
Balneophototherapie ^c (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine [®] Lsg. + UV-A)	Zielpopulation	1. Behandlungsjahr: 40 (24-48) Folgejahre: 40 (24-48)	Meladinine [®] : 25 ml pro Vollbad (= 75 mg Methoxsalen) UV-A-Bestrahlung pro Behandlung: 0,2-0,9 J/cm ²	Meladinine [®] : Es können keine Angaben zur DDD gemacht werden, da die amtliche DDD nicht verfügbar ist. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt: 1. Behandlungsjahr und Folgejahre: 3.000 mg (Spanne: 1.800 mg bis 3.600 mg) UV-Bestrahlung für 40 Behandlungen: 8-36 J/cm ² (Spanne: UV-Bestrahlung für 24-48 Behandlungen: 4,8-43,2 J/cm ²)
orale PUVA (Meladinine [®] Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	1. Behandlungsjahr: 40 (32-48) Folgejahre: 40 (32-48)	Meladinine [®] : 50 mg (5 Tbl. à 10 mg) pro Behandlung UV-A-Bestrahlung pro Behandlung: 0,3-1,5 J/cm ²	Meladinine [®] : 1. Behandlungsjahr und Folgejahre: 200 DDD (160-240 DDD) (amtliche DDD: 10 mg) UV-Bestrahlung für 40 Behandlungen: 12-60 J/cm ² (Spanne: UV-Bestrahlung für 32-48 Behandlungen: 9,6-72 J/cm ²)
NB UV-B	Zielpopulation	1. Behandlungsjahr: 40 (24-60) Folgejahre: 40 (24-60)	UV-B-Bestrahlung pro Behandlung: 0,2-0,78 J/cm ²	1. Behandlungsjahr und Folgejahre: UV-Bestrahlung für 40 Behandlungen: 8-31,2 J/cm ² (Spanne: UV-Bestrahlung für 24-60 Behandlungen: 4,8-46,8 J/cm ²) (amtliche DDD: nicht verfügbar)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Subpopulation B				
Adalimumab (Humira®)	Zielpopulation	1. Behandlungsjahr: 26,1 (1 à 80 mg, 25,1 à 40 mg) Folgejahre: 26,1 (à 40 mg)	80 mg (einmal in W 0) oder 40 mg	1. Behandlungsjahr: 373,8 DDD Folgejahre: 360 DDD (amtliche DDD: 2,9 mg)
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	1. Behandlungsjahr: 7,8 Folgejahre: 7	5 mg/kg	Die Angabe erfolgt für einen Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von 85,5 kg: 1. Behandlungsjahr: 1.040 DDD Folgejahre: 933,3 DDD (amtliche DDD: 3,75 mg)
Ustekinumab (Stelara®)	Zielpopulation	1. Behandlungsjahr: 5,0 Folgejahre: 4,4	Patienten mit einem KG < 100 kg: 45 mg oder: Patienten mit einem KG > 100 kg: 90 mg	Ustekinumab 45 mg: 1. Behandlungsjahr: 416,7 DDD Folgejahre: 366,7 DDD Ustekinumab 90 mg: 1. Behandlungsjahr: 833,3 DDD Folgejahre: 733,3 DDD (amtliche DDD: 0,54 mg)
<p>a: Eine Tablette Fumaderm® initial enthält 30 mg DMF, eine Tablette Fumaderm® enthält 120 mg DMF.</p> <p>b: In der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben wird nur eine amtliche DDD für die orale Einnahme von Methoxsalen während der oralen PUVA-Therapie angegeben, jedoch nicht für die Balneo-PUVA (21).</p> <p>c: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.</p> <p>DMF: Dimethylfumarat KG: Körpergewicht W: Woche</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der in Tabelle 3-25 genannten Arzneimittel wurde mittels Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels, der S3-Leitlinie (1, 2, 4, 5, 9, 13, 17-19, 22, 23) und der Angaben der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2015 ermittelt. Die Fassung wurde vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information herausgegeben (21). Da für Secukinumab, Fumarsäureester und Methoxsalen als Lösungskonzentrat keine amtlichen DDD vorliegen, wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch in mg angegeben. Der Jahresdurchschnittsverbrauch der UV-Bestrahlungen der Phototherapien wurde in Joule pro Quadratmeter Körperoberfläche (J/cm^2) angegeben. Für Ciclosporin und Infliximab wurde zur Berechnung der DDD ein mittleres Durchschnittsgewicht von 85,5 kg verwendet (Tabelle 3-19) (8).

Da die berechneten Angaben zur DDD aus den Fachinformationen oft nicht mit den amtlichen DDD der jeweiligen Arzneimittel übereinstimmen, wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch in DDD der einzelnen Arzneimittel aus Tabelle 3-25 in zwei Schritten hergeleitet:

1. Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge pro Patient und Jahr (Jahresverbrauch)

Secukinumab (Cosentyx®)

Tabelle 3-26: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Secukinumab

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff 1. Behandlungsjahr	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff Folgejahre
Secukinumab (Cosentyx®)	15,1 x 300 mg = 4.530 mg	12 x 300 mg = 3.600 mg

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr wurde die Anzahl Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge multipliziert. Im ersten Behandlungsjahr wurden die jeweiligen Induktionsdosen berücksichtigt (Abschnitt 3.3.1)

Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®)

Tabelle 3-27: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Fumarsäureester

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff 1. Behandlungsjahr	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff Folgejahre
Fumarsäureester - (Fumaderm® initial) - (Fumaderm®)	40 Tbl. x 30 mg = 1.200 mg 1.077 Tbl. x 120 mg = 129,24 g (Spanne: 795 Tbl. x 120 mg = 95,4 g und 1.366 Tbl. x 120 mg = 163,92 g)	1.095 Tbl. x 120 mg = 131,4 g (Spanne: 730 Tbl. x 120 mg = 87,6 g und 1.466 Tbl. x 120 mg = 175,92 g)

Bei Fumaderm[®] initial und Fumaderm[®] wird die Gesamtmenge von Dimethylfumarat berechnet, da dieser Wirkstoff laut S3-Leitlinie als eigentlicher Wirkstoff unter den enthaltenen Komponenten angesehen wird (1, 4). Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr wurde die Tablettenanzahl mit der jeweiligen Wirkstoffmenge multipliziert (Tabelle 3-27). Im ersten Behandlungsjahr wurde die Induktionstherapie mit Fumaderm[®] initial berücksichtigt. Die Herleitung der benötigten Tablettenanzahl wird in Abschnitt 3.3.1 beschrieben.

Ciclosporin (Immunosporin[®] und Sandimmun Optoral[®] Weichkapseln)

Tabelle 3-28: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Ciclosporin für das erste Behandlungsjahr

Tage im Behandlungsjahr	Dosis/kg/Tag	Gesamtdosis pro Tag verabreicht	Gesamtdosis für 28 Tage
Auftitration			
1-28 (28 Tage)	2,5 mg	220 mg	6,16 g
29-56 (28 Tage)	3,5 mg	300 mg	8,40 g
57-84 (28 Tage)	4,5 mg	400 mg	11,20 g
91-120 (28 Tage)	5 mg	420 mg	11,76 g
Summe Auftitration			37,52 g
Rücktitration			
121-148 (28 Tage)	4,4 mg	375 mg	10,50 g
149-176 (28 Tage)	3,5 mg (obere Spanne)	300 mg	8,40 g
177-204 (28 Tage)	3,0 mg (mittlere Dosis)	250 mg	7,00 g
205-232 (28 Tage)	2,5 mg (untere Spanne)	220 mg	6,16 g
Summe Rücktitration			mittlere Dosis: 10,5 g + 8,40 g + 7,00 g = 25,9 g untere Spanne: 10,5 g + 8,40 g + 7,00 g + 6,16 g = 32,06 g obere Spanne: 10,5 g + 8,40 g = 18,90 g
Erhaltungstherapie			
177-365 (189 Tage)	3,5 mg (obere Spanne)	300 mg	56,70 g
205-365 (161 Tage)	3,0 mg (mittlere Dosis)	250 mg	40,25 g
233-365 (133 Tage)	2,5 mg (untere Spanne)	220 mg	29,26 g

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient im ersten Behandlungsjahr wurde zunächst der Wirkstoffverbrauch für die jeweiligen Behandlungsphasen (Titration, Erhaltungstherapie) berechnet. Dazu wurde die verabreichte Gesamtdosis pro Tag mit der Anzahl der Tage, an denen die jeweilige Dosis eingenommen wurde, multipliziert (Tabelle 3-28). Die Herleitung der verabreichten Gesamtdosis pro Tag wird in Abschnitt 3.3.1 beschrieben.

Tabelle 3-29 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Ciclosporin

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff 1. Behandlungsjahr	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff 2. Behandlungsjahr
Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	mittlere Dosis: Summe Auftitration: 37,52 g Summe Rücktitration: 25,9 g Summe Erhaltungstherapie: 40,25 g Summe gesamt: 103,67 g (untere Spanne: Summe Auftitration: 37,52 g Summe Rücktitration: 32,06 g Summe Erhaltungstherapie: 29,26 g Summe gesamt: 99,2 g obere Spanne: Summe Auftitration: 37,52 g Summe Rücktitration: 18,90 g Summe Erhaltungstherapie: 56,70 g Summe gesamt: 113,12 g)	mittlere Dosis: 365 Tage x 250 mg = 91,25 g (Spanne: 365 Tage x 220 mg = 80,30 g und 365 Tage x 300 mg = 109,50 g)

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient für das erste Behandlungsjahr wurde der Wirkstoffverbrauch der jeweiligen Behandlungsphasen summiert. Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient für das zweite Behandlungsjahr wurde die verabreichte Gesamtdosis pro Tag mit der Anzahl der Tage, an denen die jeweilige Dosis eingenommen wurde, multipliziert (Tabelle 3-27).

Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX®)

Therapie mit Tabletten (MTX HEXAL®)

Tabelle 3-30 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Methotrexat während der Titration – Therapie mit Tabletten

Woche	Dosis/Woche (Spanne)	Wirkstoffverbrauch (mittlere Dosis)	Wirkstoffverbrauch (untere Spanne)	Wirkstoffverbrauch (obere Spanne)
1	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
2	7,5 mg	7,5 mg	7,5 mg	7,5 mg
3	10 mg (5-15 mg)	10 mg	5 mg	15 mg
4	15 mg (5-22,5 mg)	15 mg	5 mg	22,5 mg

Woche	Dosis/Woche (Spanne)	Wirkstoffverbrauch (mittlere Dosis)	Wirkstoffverbrauch (untere Spanne)	Wirkstoffverbrauch (obere Spanne)
5	17,5 mg (5-30 mg)	17,5 mg	5 mg	30 mg
6	15 mg (5-22,5 mg)	15 mg	5 mg	22,5 mg
Summe		70 mg	32,5 mg	102,5 mg

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient im ersten Behandlungsjahr wurde zunächst der Wirkstoffverbrauch der Titration berechnet. Dazu wurden die wöchentlichen Gesamtdosen für alle Wochen der Titrationsphase addiert (Tabelle 3-30). Die Herleitung der wöchentlichen Dosis wird in Abschnitt 3.3.1 beschrieben.

Tabelle 3-31 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Methotrexat während der Erhaltungstherapie – Therapie mit Tabletten

Wochen	Wirkstoffverbrauch für 15 mg/W (mittlere Dosis)	Wirkstoffverbrauch für 5 mg/W (untere Spanne)	Wirkstoffverbrauch für 22,5 mg/W (obere Spanne)
im 1. Behandlungsjahr			
46 (7-52)	15 mg x 46 W = 690 mg	5 mg x 46 W = 230 mg	22,5 mg x 46 W = 1.035 mg
in den Folgejahren			
52 (1-52)	15 mg x 52 W = 780 mg	5 mg x 52 W = 260 mg	22,5 mg x 52 W = 1.170 mg
W: Woche			

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient während der Erhaltungstherapie wurde die wöchentliche Dosis mit der Anzahl der Wochen, in denen die jeweilige Dosis eingenommen wurde, multipliziert (Tabelle 3-31).

Tabelle 3-32 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Methotrexat – Therapie mit Tabletten

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff 1. Behandlungsjahr	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff Folgejahre
Methotrexat (MTX HEXAL®)	mittlere Dosis: Titrationsphase: 70 mg Erhaltungsphase: 690 mg Summe: 760 mg (untere Spanne: Titrationsphase: 32,5 mg Erhaltungsphase: 230 mg Summe: 262,5 mg obere Spanne: Titrationsphase: 102,5 mg Erhaltungsphase: 1.035 mg Summe: 1137,50 mg)	mittlere Dosis: 15 mg x 52 W = 780 mg (Spanne: 5 mg x 52 W = 260 mg und 22,5 mg x 52 W = 1.170 mg)

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient für das erste Behandlungsjahr wurde der Wirkstoffverbrauch der jeweiligen Behandlungsphasen summiert. Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient für das zweite Behandlungsjahr wurde die verabreichte Gesamtdosis pro Woche mit der Anzahl der Tage, an denen die jeweilige Dosis eingenommen wurde, multipliziert (Tabelle 3-27).

Therapie mit Fertigspritzen (MTX HEXAL® und METEX®)

Tabelle 3-33 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Methotrexat während der Titration – Therapie mit Fertigspritzen

Woche	Dosis/Woche (Spanne)	Wirkstoffverbrauch (mittlere Dosis)	Wirkstoffverbrauch (untere Spanne)	Wirkstoffverbrauch (obere Spanne)
1	7,5 mg	7,5 mg	7,5 mg	7,5 mg
2	7,5 mg	7,5 mg	7,5 mg	7,5 mg
3	12,5 mg (7,5-15 mg)	12,5 mg	7,5 mg	15 mg
4	15 mg (7,5-22,5 mg)	15 mg	7,5 mg	22,5 mg
5	17,5 mg (7,5-30 mg)	17,5 mg	7,5 mg	30 mg
6	15 mg (7,5-22,5 mg)	15 mg	7,5 mg	22,5 mg
Summe		75 mg	45 mg	105 mg

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient im ersten Behandlungsjahr wurde zunächst der Wirkstoffverbrauch der Titration berechnet. Dazu wurden die wöchentlichen Gesamtdosen für alle Wochen der Titrationsphase addiert (Tabelle 3-33). Die Herleitung der wöchentlichen Dosis wird in Abschnitt 3.3.1 beschrieben.

Tabelle 3-34 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Methotrexat während der Erhaltungstherapie – Therapie mit Fertigspritzen

Wochen	Wirkstoffverbrauch für 15 mg/W (mittlere Dosis)	Wirkstoffverbrauch für 7,5 mg/W (untere Spanne)	Wirkstoffverbrauch für 22,5 mg/W (obere Spanne)
im 1. Behandlungsjahr			
46 (7-52)	15 mg x 46 W = 690 mg	7,5 mg x 46 W = 345 mg	22,5 mg x 46 W = 1.035 mg
in den Folgejahren			
52 (1-52)	15 mg x 52 W = 780 mg	7,5 mg x 52 W = 390 mg	22,5 mg x 52 W = 1.170 mg
W: Woche			

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient während der Erhaltungstherapie wurde die wöchentliche Dosis mit der Anzahl der Wochen, in denen die jeweilige Dosis eingenommen wurde, multipliziert (Tabelle 3-34).

Tabelle 3-35 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Methotrexat – Therapie mit Fertigspritzen

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff 1. Behandlungsjahr	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff Folgejahre
Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX®)	mittlere Dosis: Titrationsphase: 75 mg Erhaltungsphase: 690 mg Summe: 765 mg (untere Spanne: Titrationsphase: 45 mg Erhaltungsphase: 345 mg Summe: 390 mg obere Spanne: Titrationsphase: 105 mg Erhaltungsphase: 1.035 mg Summe: 1.140 mg)	mittlere Dosis: $15 \text{ mg} \times 52 \text{ W} = 780 \text{ mg}$ (Spanne: $5 \text{ mg} \times 52 \text{ W} = 390 \text{ mg}$ und $22,5 \text{ mg} \times 52 \text{ W} = 1.170 \text{ mg}$)

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient für das erste Behandlungsjahr wurde der Wirkstoffverbrauch der jeweiligen Behandlungsphasen summiert. Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient für das zweite Behandlungsjahr wurde die verabreichte Gesamtdosis pro Woche mit der Anzahl der Tage, an denen die jeweilige Dosis eingenommen wurde, multipliziert (Tabelle 3-35).

Phototherapien

Tabelle 3-36 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge von Methoxsalen und der UV-Gesamtdosis pro Patient und Jahr

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff/ Bestrahlung im 1. Behandlungsjahr	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff/ Bestrahlung in den Folgejahren
Balneophototherapie ^a (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine [®] Lsg. + UV-A)	<p>Meladinine[®]: Mittelwert: 75 mg x 4 Anwend. x 5 W x 2 Zyklen = 3.000 mg untere Spanne: 75 mg x 3 Anwend. x 4 W x 2 Zyklen = 1.800 mg obere Spanne: 75 mg x 4 Anwend. x 6 W x 2 Zyklen = 3.600 mg UV-Bestrahlung: Mittelwert: 8-36 J/cm² 0,2 J/cm² x 40 Behandlungen = 8 J/cm² 0,9 J/cm² x 40 Behandlungen = 36 J/cm² untere Spanne: 4,8 J/cm² 0,2 J/cm² x 24 Behandlungen = 4,8 J/cm² obere Spanne: 0,9 J/cm² x 48 Behandlungen = 43,2 J/cm²</p>	<p>Meladinine[®]: Mittelwert: 75 mg x 4 Anwend. x 5 W x 2 Zyklen = 3.000 mg untere Spanne: 75 mg x 3 Anwend. x 4 W x 2 Zyklen = 1.800 mg obere Spanne: 75 mg x 4 Anwend. x 6 W x 2 Zyklen = 3.600 mg UV-Bestrahlung: Mittelwert: 8-36 J/cm² 0,2 J/cm² x 40 Behandlungen = 8 J/cm² 0,9 J/cm² x 40 Behandlungen = 36 J/cm² untere Spanne: 4,8 J/cm² 0,2 J/cm² x 24 Behandlungen = 4,8 J/cm² obere Spanne: 0,9 J/cm² x 48 Behandlungen = 43,2 J/cm²</p>
orale PUVA (Meladinine [®] Tbl. + UV-A)	<p>Meladinine[®]: Mittelwert: 50 mg x 4 Anwend. x 5 W x 2 Zyklen = 2.000 mg untere Spanne: 50 mg x 4 Anwend. x 4 W x 2 Zyklen = 1.600 mg obere Spanne: 50 mg x 4 Anwend. x 6 W x 2 Zyklen = 2.400 mg UV-Bestrahlung: Mittelwert: 12-60 J/cm² 0,3 J/cm² x 40 Behandlungen = 12 J/cm² 1,5 J/cm² x 40 Behandlungen = 60 J/cm² untere Spanne: 9,6 J/cm² 0,3 J/cm² x 32 Behandlungen = 9,6 J/cm² obere Spanne: 72 J/cm² 1,5 J/cm² x 48 Behandlungen = 72 J/cm²</p>	<p>Meladinine[®]: Mittelwert: 50 mg x 4 Anwend. x 5 W x 2 Zyklen = 2.000 mg untere Spanne: 50 mg x 4 Anwend. x 4 W x 2 Zyklen = 1.600 mg obere Spanne: 50 mg x 4 Anwend. x 6 W x 2 Zyklen = 2.400 mg UV-Bestrahlung: Mittelwert: 12-60 J/cm² 0,3 J/cm² x 40 Behandlungen = 12 J/cm² 1,5 J/cm² x 40 Behandlungen = 60 J/cm² untere Spanne: 9,6 J/cm² 0,3 J/cm² x 32 Behandlungen = 9,6 J/cm² obere Spanne: 72 J/cm² 1,5 J/cm² x 48 Behandlungen = 72 J/cm²</p>

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff/ Bestrahlung im 1. Behandlungsjahr	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff/ Bestrahlung in den Folgejahren
NB UV-B	UV-Bestrahlung: Mittelwert: 8-31,2 J/cm ² 0,2 J/cm ² x 40 Behandlungen = 8 J/cm ² 0,78 J/cm ² x 40 Behandlungen = 31,2 J/cm ² untere Spanne: 4,8-46,8 J/cm ² 0,2 J/cm ² x 24 Behandlungen = 4,8 J/cm ² obere Spanne: 0,78 J/cm ² x 60 Behandlungen = 46,8 J/cm ²	UV-Bestrahlung: Mittelwert: 8-31,2 J/cm ² 0,2 J/cm ² x 40 Behandlungen = 8 J/cm ² 0,78 J/cm ² x 40 Behandlungen = 31,2 J/cm ² untere Spanne: 4,8-46,8 J/cm ² 0,2 J/cm ² x 24 Behandlungen = 4,8 J/cm ² obere Spanne: 0,78 J/cm ² x 60 Behandlungen = 46,8 J/cm ²
a: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.		

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge von Methoxsalen bei der Balneo-PUVA und der oralen PUVA wurde die Wirkstoffmenge pro Behandlung mit der Anzahl der Anwendungen, der Behandlungsdauer und der Anzahl der Zyklen multipliziert. Zur Berechnung der UV-Gesamtdosis wurde die Bestrahlungsmenge pro Behandlung mit der Anzahl der Behandlungen multipliziert (Tabelle 3-36).

Adalimumab (Humira®)

Tabelle 3-37: Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Adalimumab

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff 1. Behandlungsjahr	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff Folgejahre
Adalimumab (Humira®)	(1 x 80 mg) + (25,1 x 40 mg) = 1.084 mg	26,1 x 40 mg = 1.044 mg

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr wurde die Anzahl Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge multipliziert. Im ersten Behandlungsjahr wurde die Induktionsdosis berücksichtigt (Tabelle 3-37).

Infliximab (Remicade®)

Tabelle 3-38 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Infliximab

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff 1. Behandlungsjahr	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff Folgejahre
Infliximab (Remicade®) ^a (Patient mit 85,5 kg) ^b	85,5 kg x 5 mg/kg = 427,5 mg 500 mg x 7,8 = 3.900 mg	85,5 kg x 5 mg/kg = 427,5 mg 500 mg x 7 = 3.500 mg
a: Die kleinste Packungseinheit für Infliximab ist 100 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung. b: siehe Tabelle 3-19		

Da die Dosierung von Infliximab gewichtsspezifisch verabreicht wird, wurde mit einem Durchschnittsgewicht von 85,5 kg gerechnet (Abschnitt 3.2.3). Für ein Körpergewicht von 85,5 kg wird eine Mindestmenge von 427,5 mg Infliximab zur Herstellung einer Lösung benötigt. Demzufolge ist die nächst größere Packung mit 500 mg zu wählen. Da der Rest einer angefangenen Packung laut Fachinformation innerhalb von 24 Stunden verwendet werden muss und die verbleibenden 72,5 mg im weiteren Therapieverlauf nicht weiter verwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden (Tabelle 3-38).

Ustekinumab (Stelara®)

Tabelle 3-39 Berechnung der benötigten Wirkstoffgesamtmenge pro Patient und Jahr für Ustekinumab

Arzneimittel	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff 1. Behandlungsjahr	benötigte Gesamtmenge Wirkstoff Folgejahre
Ustekinumab 45 mg (Stelara®)	5,0 x 45 mg = 225 mg	4,4 x 45 mg = 198 mg
Ustekinumab 90 mg (Stelara®)	5,0 x 90 mg = 450 mg	4,4 x 90 mg = 396 mg

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr wurde die Anzahl Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge multipliziert. Im ersten Behandlungsjahr wurden die jeweiligen Induktionsdosen berücksichtigt (Tabelle 3-39).

2. Berechnung der DDD für die jeweiligen Arzneimittel und Angabe der amtlichen DDD

Tabelle 3-40: Berechnung der DDD und Angabe der amtlichen DDD

Arzneimittel	amtliche DDD ^a	berechnete DDD ^b 1. Behandlungsjahr	berechnete DDD ^b Folgejahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab (Cosentyx®) ^c	nicht vorhanden	keine Angabe	keine Angabe
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Subpopulation A			
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®) ^c	nicht vorhanden	keine Angabe	keine Angabe
Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	250,00 mg	mittlere Dosis: 103.670 mg/250,00 mg = 414,7 (untere Spanne: 99.200 mg/250,00 mg = 396,8 obere Spanne: 113.120 mg/250,00 mg = 452,5	mittlere Dosis: 91.250 mg/250,00 mg = 365 (untere Spanne: 80.300 mg/250,00 mg = 321,2 obere Spanne: 109.500 mg/250,00 mg = 438

Arzneimittel	amtliche DDD ^a	berechnete DDD ^b 1. Behandlungsjahr	berechnete DDD ^b Folgejahr
Methotrexat (MTX HEXAL® METEX®)	2,50 mg	Tabletten: mittlere Dosis: 760 mg/2,50 mg = 304 (untere Spanne: 262,50 mg/2,50 mg = 105 obere Spanne: 1.137,50 mg/2,50 mg = 455	Tabletten: mittlere Dosis: 780 mg/2,50 mg = 312 (untere Spanne: 260 mg/2,50 mg = 104 obere Spanne: 1.170 mg/2,50 mg = 468
	2,50 mg	Fertigspritzen: mittlere Dosis: 765 mg/2,50 mg = 306 (untere Spanne: 390 mg/2,50 mg = 156 obere Spanne: 1.140 mg/2,50 mg = 456	Fertigspritzen: mittlere Dosis: 780 mg/2,50 mg = 312 (untere Spanne: 390 mg/2,50 mg = 156 obere Spanne: 1.170 mg/2,50 mg = 468
Balneophototherapie ^d (z. B. Balneo-PUVA ^c : Meladinine®Lsg. + UV-A)	nicht vorhanden	keine Angabe	keine Angabe
orale PUVA (Meladinine® Tbl. + UV-A)	10,00 mg	mittlere Dosis: 2.000 mg/10,00 mg = 200 (untere Spanne: 1.600 mg/10,00 mg = 160 obere Spanne: 2.400 mg/10,00 mg = 240)	mittlere Dosis: 2.000 mg/10,00 mg = 200 (untere Spanne: 1.600 mg/10,00 mg = 160 obere Spanne: 2.400 mg/10,00 mg = 240)
NB UV-B ^c	nicht vorhanden	keine Angabe	keine Angabe
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Subpopulation B			
Secukinumab (Cosentyx®) ^b	nicht vorhanden	keine Angabe	keine Angabe
Adalimumab (Humira®)	2,90 mg	1.084 mg/2,90 mg = 373,8	1.044 mg/2,90 mg = 360
Infliximab (Remicade®) (Patient mit 85,5 kg)	3,75 mg	3.900 mg/3,75 mg = 1.040	3.500 mg/3,75 mg = 933,3
Ustekinumab 45 mg (Stelara®)	0,54 mg	225 mg/0,54 mg = 416,7	198 mg/0,54 mg = 366,7
Ustekinumab 90 mg (Stelara®)	0,54 mg	450 mg/0,54 mg = 833,3	396 mg/0,54 mg = 733,3
<p>a: Die amtlichen DDD aus der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation (21)</p> <p>b: Die berechneten DDD werden bis auf eine Nachkommastelle gerundet angegeben.</p> <p>c: Für Secukinumab, Fumarsäureester, Balneo-PUVA und NB-UV-B gibt es keine amtlichen DDD, daher können keine berechnet werden.</p> <p>d: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.</p>			

Zur Berechnung der DDD für die jeweiligen Arzneimittel wurde die berechnete Gesamtmenge an Wirkstoff durch die amtliche DDD (Angaben der DDD in der amtlichen deutschen ATC Klassifikation) dividiert und jeweils für das erste Behandlungsjahr und für die Folgejahre berechnet.

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

Geben Sie in Tabelle 3-41 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 3-41: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung in € (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 € [gesetzliche Rabatte in €]
Zu bewertendes Arzneimittel		
Secukinumab (Cosentyx®)	1.989,03 (2 Fertigspritzen oder -pens à 150 mg)	1.876,94 [1,77; 110,32] ^a
	5.682,88 (3 x 2 Fertigspritzen oder -pens à 150 mg)	5.359,83 [1,77; 321,28] ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Subpopulation A		
Fumarsäureester - (Fumaderm® initial)	116,47 (40 Stk)	102,32 [1,77; 5,84; 6,54]
- (Fumaderm®)	229,82 (70 Stk, N1)	200,97 [1,77; 12,12; 14,96] ^b
	319,47 (100 Stk, N2)	279,52 [1,77; 17,08; 21,10] ^b
	624,18 (200 Stk, N3)	546,52 [1,77; 33,95; 41,94] ^b
Ciclosporin (Sandimmun Optoral® Weichkapseln) ^d	10 mg: 48,60 (100 Stk, N3)	10 mg: 43,85 [1,77; 2,98] ^c
	25 mg: 106,11 (100 Stk, N3)	25 mg: 96,82 [1,77; 7,52] ^c
	50 mg: 202,93 (100 Stk, N3)	50 mg: 185,98 [1,77; 15,18] ^c
	100 mg: 194,46 (50 Stk, N2)	100 mg: 178,18 [1,77; 14,51] ^c
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten) ^d	2,5 mg: 17,91 (30 Stk, N3)	2,5 mg: 15,66 [1,77; 0,48] ^c
	5 mg: 25,72 (30 Stk, N3)	5 mg: 22,78 [1,77; 1,17] ^c
	7,5 mg: 33,42 (30 Stk, N3)	7,5 mg: 30,04 [1,77; 1,61] ^c
	10 mg: 41,29 (30 Stk, N3)	10 mg: 37,32 [1,77; 2,20] ^c
	15 mg: 57,45 (30 Stk, N3)	15 mg: 52,00 [1,77; 3,68] ^c

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung in € (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 € [gesetzliche Rabatte in €]
Methotrexat (MTX HEXAL [®] und METEX [®] Fertigspritzen)	7,5 mg: 86,49 (6 Stk, N2) (MTX HEXAL [®])	47,59 [1,77; 3,58; 33,55] ^b
	12,5 mg: 243,02 (12 Stk, N3) (METEX [®])	230,24 [1,77; 11,01] ^a
	15 mg: 89,55 (4 Stk) (MTX HEXAL [®])	55,76 [1,77; 3,73; 28,29] ^b
	17,5 mg: 282,64 (12 Stk, N3) (METEX [®])	267,98 [1,77; 12,89] ^a
	22,5 mg 366,02 (12 Stk, N3) (METEX [®])	326,58 [1,77; 16,85; 20,82] ^b
	30 mg: 501,45 (12 Stk, N3) (METEX [®])	476,40 [1,77; 23,28] ^a
Balneophototherapie ^e (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine [®] Lsg. + UV-A)	Kosten für Meladinine [®] Lsg: 22,28 (50 ml) 64,39 (500 ml)	18,72 [1,77; 0,63; 1,16] ^b 55,35 [1,77; 2,96; 4,31] ^b
	Kosten für Balneophototherapie (gemäß EBM 10350) 40,88 je Behandlungstag (398 Punkte)	
orale PUVA (Meladinine [®] Tbl. + UV-A)	Kosten für Meladinine [®] Tbl.: 59,52 (50 Stk)	48,11 [1,77; 2,69; 6,95] ^b
	Kosten der Bestrahlung: EBM 30430: selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimierten UV-Spektrum 5,65 (55 Punkte) EBM 30431: Zuschlag bei Durchführung der Phototherapie als Photochemotherapie (z. B. PUVA) 3,60 (35 Punkte) Summe: 5,65 + 3,60 = 9,25	
NB UV-B	Kosten der Bestrahlung: EBM 30430: selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimierten UV-Spektrum 5,65 (55 Punkte)	
Zweckmäßige Vergleichstherapien zu Subpopulation B		
Adalimumab (Humira [®])	1.878,68 (2 Fertigspritzen oder –pens à 40 mg)	1.772,89 [1,77; 104,02] ^a
	5.231,36 (6 Fertigspritzen oder –pens à 40 mg)	4.934,10 [1,77; 295,49] ^a
Infliximab (Remicade [®])	1.904,37 (2 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslsg.)	1.776,40 [1,77; 105,49; 20,71] ^b
	2.827,92 (3 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslsg.)	2.636,85 [1,77; 158,23; 31,07] ^b
	3.751,43 (4 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslsg.)	3.497,27 [1,77; 210,97; 41,42] ^b
	4.674,97 (5 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslsg.)	4.357,70 [1,77; 263,72; 51,78] ^b
Ustekinumab (Stelara [®])	5.021,41 (1 Fertigspritze à 45 mg)	4.736,14 [1,77; 283,50] ^a
	5.021,41 (1 Fertigspritze à 90 mg)	4.736,14 [1,77; 283,50] ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung in € (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 € [gesetzliche Rabatte in €]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) und Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) und Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V und Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V</p> <p>c: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) und Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel i.H. von 10 % nach § 130a Abs. 3b SGB V. Für 80 % der Packungen bei Ciclosporin fällt kein Abschlag nach § 130a Abs. 3b an, da dieser abgelöst wurde. Für 90 % der Packungen der Methotrexat Tabletten fällt kein Abschlag nach § 130a Abs. 3b an, da dieser abgelöst wurde.</p> <p>d: Für Ciclosporin und Methotrexat Tabletten werden beispielhaft Produkte angegeben. Preislich gesehen macht das keinen Unterschied, da für Ciclosporin und Methotrexat Tabletten jeweils die Festbeträge angegeben sind.</p> <p>e: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-41 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde der Lauer-Taxe online (Stand 20.05.2015) entnommen (24).

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € sowie den Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130 a Abs. 3a SGB V (24).

Secukinumab (Cosentyx®)

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für eine Packung mit 2 Fertigspritzen oder -pens à 150 mg Secukinumab die folgenden Kosten für die GKV:

$$1.989,03 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 110,32 \text{ € (Herstellerabschlag)} = 1.876,94 \text{ €}$$

$$\text{Preis pro Spritze: } 1.876,94 \text{ €} \cdot 2 = 938,47 \text{ €}$$

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für eine Bündelpackung mit 3 x 2 Fertigspritzen oder -pens à 150 mg Secukinumab die folgenden Kosten für die GKV:

$$5.682,88 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 321,28 \text{ € (Herstellerabschlag)} = 5.359,83 \text{ €}$$

$$\text{Preis pro Spritze: } 5.359,83 \text{ €} \cdot 6 = 893,31 \text{ €}$$

Damit ist die Bündelpackung mit 3 x 2 Fertigspritzen die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt.

Fumarsäureester (Fumaderm[®]initial und Fumaderm[®])***Fumaderm[®] initial***

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für eine Packung mit 40 magensaftresistenten Tabletten die folgenden Kosten für die GKV:

116,47 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 5,84 € (Herstellerabschlag) - 6,54 € (Preismoratoriumsrabatt) = 102,32 €

Preis pro Tablette: $102,32 \text{ €} / 40 = 2,56 \text{ €}$

Fumaderm[®]

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Packungen mit 70, 100 oder 200 magensaftresistenten Tabletten die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 70 Tabletten (N1):

229,82 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 12,12 € (Herstellerabschlag) - 14,96 € (Preismoratoriumsrabatt) = 200,97 €

Preis pro Tablette: $200,97 \text{ €} / 70 = 2,87 \text{ €}$

Packung mit 100 Tabletten (N2):

319,47 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 17,08 € (Herstellerabschlag) - 21,10 € (Preismoratoriumsrabatt) = 279,52 €

Preis pro Tablette: $279,52 \text{ €} / 100 = 2,80 \text{ €}$

Packung mit 200 Tabletten (N3):

624,18 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 33,95 € (Herstellerabschlag) - 41,94 € (Preismoratoriumsrabatt) = 546,52 €

Preis pro Tablette: $546,52 \text{ €} / 200 = 2,73 \text{ €}$

Damit ist die Packung mit 200 Tabletten die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt.

Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)

Tabelle 3-42: Kosten der jeweils günstigsten Packungen von Ciclosporin-Weichkapseln pro Stärke und Packungsgröße

Wirkstärke	Packungsgröße	Produkt	Preis pro Weichkapsel ^a
10 mg	N1 = 30 Stk	nicht verfügbar	nicht verfügbar
	N2 = 50 Stk	nicht verfügbar	nicht verfügbar
	N3 = 100 Stk	Sandimmun Optoral®	43,85 €100 = 0,44 €
25 mg	N1 = 30 Stk	Immunosporin®	33,14 €30 = 1,10 €
	N2 = 50 Stk	Sandimmun Optoral®	50,71 €50 = 1,01 €
	90 Stk	Immunosporin®	87,35 €90 = 0,97 €
	N3 = 100 Stk	Sandimmun Optoral®	96,82 €100 = 0,97 €
50 mg	N1 = 30 Stk	Immunosporin®	57,50 €30 = 1,92 €
	N2 = 50 Stk	Sandimmun Optoral®	92,96 €50 = 1,86 €
	90 Stk	Immunosporin®	167 €90 = 1,86 €
	N3 = 100 Stk	Sandimmun Optoral®	185,98 €100 = 1,86 €
100 mg	N1 = 30 Stk	Immunosporin®	106,65 €30 = 3,56 €
	N2 = 50 Stk	Sandimmun Optoral®	178,18 €50 = 3,56 €
	90 Stk	Immunosporin®	327,59 €90 = 3,64 €
	N3 = 100 Stk	Sandimmun Optoral®	365,89 €100 = 3,66 €

a: Die angegebenen Preise werden nach Abzug des Apothekenpflichtrabatts nach § 130 SGB V (1,77 €) und dem Herstellerabschlag von 10 % nach § 130a Abs. 3b SGB V angegeben.

Bei einer Dosis von 10 mg ist die Packung mit 100 Weichkapseln (N3) die wirtschaftlichste Packungsgröße (Tabelle 3-42). Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

48,60 €- 1,77 €(Apothekenrabatt) - 2,98 €(Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) = 43,85 €

Preis pro Weichkapsel à 10 mg: 43,85 €100 = 0,44 €

Bei einer Dosis von 25 mg sind die Packungen mit 90 Immunosporin® Weichkapseln und mit 100 Sandimmun Optoral® Weichkapseln (N3) die wirtschaftlichsten Packungsgrößen (Tabelle 3-42). Beispielhaft wird der Preis pro Weichkapsel für die Packung 100 Sandimmun Optoral® Weichkapseln dargestellt. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

106,11 €- 1,77 €(Apothekenrabatt) - 7,52 €(Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)= 96,82 €

Preis pro Weichkapsel à 25 mg: $96,82 \text{ €} / 100 = 0,97 \text{ €}$

Bei einer Dosis von 50 mg sind die Packungen mit 50 Sandimmun Optoral[®] Weichkapseln (N2), 90 Immunosporin[®] Weichkapseln und mit 100 Sandimmun Optoral[®] Weichkapseln (N3) die wirtschaftlichsten Packungsgrößen (Tabelle 3-42). Beispielhaft wird der Preis pro Weichkapsel für die Packung 100 Sandimmun Optoral[®] Weichkapseln dargestellt. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

$202,93 \text{ €} - 1,77 \text{ €} (\text{Apothekenrabatt}) - 15,18 \text{ €} (\text{Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel}) = 185,98 \text{ €}$

Preis pro Weichkapseln à 50 mg: $185,98 \text{ €} / 100 = 1,86 \text{ €}$

Bei einer Dosis von 100 mg ist die Packung mit 30 Immunosporin[®] Weichkapseln (N1) und mit 50 Sandimmun Optoral[®] Weichkapseln (N2) die wirtschaftlichste Packungsgröße (Tabelle 3-42). Beispielhaft wird der Preis pro Weichkapsel für die Packung 50 Sandimmun Optoral[®] Weichkapseln dargestellt. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

$194,46 \text{ €} - 1,77 \text{ €} (\text{Apothekenrabatt}) - 14,51 \text{ €} (\text{Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel}) = 178,18 \text{ €}$

Preis pro Weichkapseln à 100 mg: $178,18 \text{ €} / 50 = 3,56 \text{ €}$

Für Ciclosporin gibt es zudem Arzneimittel aus anderen Festbetragsgruppen, wie z. B. Sandimmun[®] Weichkapseln. Hierbei handelt es sich jedoch um einen höheren Festbetrag (Festbetragsgruppe 1). Daher werden exemplarisch die Preise für Sandimmun Optoral[®] und Immunosporin[®] angegeben, für die die Preise der günstigeren Festbetragsgruppe 2 gelten (25).

Methotrexat (MTX HEXAL[®] und METEX[®])

Therapie mit Tabletten (MTX HEXAL[®])

Tabelle 3-43: Kosten der jeweils günstigsten Packungen von MTX-Tabletten pro Stärke und Packungsgröße

Wirkstärke	Packungsgröße ^a	Anbieter	Preis pro Tablette ^b
2,5 mg	N1 = 10 Stk	Pfizer Pharma GmbH (Lantarel [®])	11,16 € / 10 = 1,12 €
	N3 = 30 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL [®])	15,66 € / 30 = 0,52 €
5 mg	N1 = 10 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL [®])	13,22 € / 10 = 1,32 €
	N3 = 30 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL [®])	22,78 € / 30 = 0,76 €
7,5 mg	N1 = 10 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL [®])	15,41 € / 10 = 1,54 €
	24 Stk.	Medac GmbH (METEX [®])	25,94 € / 24 = 1,08 €
	N3 = 30 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL [®])	30,04 € / 30 = 1,00 €

Wirkstärke	Packungsgröße ^a	Anbieter	Preis pro Tablette ^b
10 mg	N1 = 10 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL [®])	17,73 €10 = 1,77 €
	24 Stk	Medac GmbH (METEX [®])	31,74 €24 = 1,32 €
	N3 = 30 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL [®])	37,32 €30 = 1,24 €
15 mg	N1 = 10 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL [®])	22,40 €10 = 2,24 €
	N3 = 30 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL [®])	52,00 €30 = 1,73 €

a: Packungen mit der Normgröße 2 (N2) sind im Handel nicht verfügbar.
b: Die angegebenen Preise sind nach Abzug des Apothekenpflichtrabattes nach § 130 SGB V (1,77 €) und des Herstellerabschlags von 10 % nach § 130a Abs. 3b SGB V.

Gemäß der Angaben in der Lauer-Taxe sind die Packungsgrößen mit jeweils 30 Tabletten (N3) die wirtschaftlichsten Packungsgrößen.

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für eine Packung mit 30 Tabletten à 2,5 mg die folgenden Kosten für die GKV:

17,91 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 0,48 € (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) = 15,66 €

Preis pro Tablette à 2,5 mg: 15,66 € / 30 = 0,52 €

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für eine Packung mit 30 Tabletten à 5 mg die folgenden Kosten für die GKV:

25,72 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 1,17 € (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) = 22,78 €

Preis pro Tablette à 5 mg: 22,78 € / 30 = 0,76 €

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für eine Packung mit 30 Tabletten à 7,5 mg die folgenden Kosten für die GKV:

33,42 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 1,61 € (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) = 30,04 €

Preis pro Tablette à 7,5 mg: 30,04 € / 30 = 1,00 €

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für eine Packung mit 30 Tabletten à 10 mg die folgenden Kosten für die GKV:

41,29 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 2,20 € (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) = 37,32 €

Preis pro Tablette à 10 mg: 37,32 € / 30 = 1,24 €

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für eine Packung mit 30 Tabletten à 15 mg die folgenden Kosten für die GKV:

57,45 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 3,68 € (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) = 52,00 €

Preis pro Tablette à 15 mg: 52,00 € / 30 = 1,73 €

Therapie mit Fertigspritzen (MTX HEXAL® und METEX®)

Tabelle 3-44: Kosten der jeweils günstigsten Packungen von MTX-Fertigspritzen pro Stärke und Packungsgröße

Wirkstärke	Packungsgröße	Anbieter	Preis pro Fertigspritze ^a
7,5 mg	N1 = 1 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL®)	19,07 €1 = 19,07 €
	4 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL®)	58,25 €4 = 14,56 €
	N2 = 6 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL®)	47,59 €6 = 7,93 €
	N3 = 12 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL®)	120,41 €12 = 10,03 €
12,5 mg	N1 = 1 Stk	Medac GmbH (METEX®)	28,69 €1 = 28,69 €
	4 Stk	Medac GmbH (METEX®)	78,33 €4 = 19,58 €
	N2 = 6 Stk	Medac GmbH (METEX®)	129,36 €6 = 21,56 €
	N3 = 12 Stk	Medac GmbH (METEX®)	230,24 €12 = 19,19 €
15 mg	N1 = 1 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL®)	23,41 €1 = 23,41 €
	4 Stk	Hexal AG (MTX HEXAL®)	55,76 €4 = 13,94 €
	N2 = 5 Stk	Mylan dura GmbH (MTX dura®)	89,55 €5 = 17,91 €
	N3 = 12 Stk	Mylan dura GmbH (MTX dura®)	197,87 €12 = 16,49 €
17,5 mg	N1 = 1 Stk	Medac GmbH (METEX®)	32,23 €1 = 32,23 €
	4 Stk	Medac GmbH (METEX®)	103,14 €4 = 25,79 €
	N2 = 6 Stk	Medac GmbH (METEX®)	154,58 €6 = 25,76 €
	N3 = 12 Stk	Medac GmbH (METEX®)	267,98 €12 = 22,33 €
22,5 mg	N1 = 1 Stk	Medac GmbH (METEX®)	39,02 €1 = 39,02 €
	4 Stk	Medac GmbH (METEX®)	132,38 €4 = 33,10 €
	N2 = 6 Stk	Medac GmbH (METEX®)	198,42 €6 = 33,07 €
	N3 = 12 Stk	Medac GmbH (METEX®)	326,58 €12 = 27,22 €
30 mg	N1 = 1 Stk	Medac GmbH (METEX®)	59,24 €1 = 59,24 €
	4 Stk	Medac GmbH (METEX®)	182,24 €4 = 45,56 €
	N2 = 6 Stk	Medac GmbH (METEX®)	273,18 €6 = 45,53 €
	N3 = 12 Stk	Medac GmbH (METEX®)	476,40 €12 = 39,70 €

a: Die angegebenen Preise sind nach Abzug des Apothekenpflichtrabattes nach § 130 SGB V (1,77 €) und des Herstellerabschlags von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V und ggf. Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V

Bei einer Dosis von 7,5 mg ist die Packung mit 6 Fertigspritzen (N2) die wirtschaftlichste Packungsgröße (Tabelle 3-44). Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

$$86,49 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 3,58 \text{ € (Herstellerabschlag)} - 33,55 \text{ € (Preis-moratoriumsrabatt)} = 47,59 \text{ €}$$

$$\text{Preis pro Fertigspritze à 7,5 mg: } 47,59 \text{ €} / 6 = 7,93 \text{ €}$$

Bei einer Dosis von 12,5 mg ist die Packung mit 12 Fertigspritzen (N3) die wirtschaftlichste Packungsgröße (Tabelle 3-44). Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

$$243,02 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 11,01 \text{ € (Herstellerabschlag)} = 230,24 \text{ €}$$

$$\text{Preis pro Fertigspritze à 12,5 mg: } 230,24 \text{ €} / 12 = 19,19 \text{ €}$$

Bei einer Dosis von 15 mg ist die Packung mit 4 Fertigspritzen die wirtschaftlichste Packungsgröße (Tabelle 3-44). Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

$$89,55 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 3,73 \text{ € (Herstellerabschlag)} - 28,29 \text{ € (Preis-moratoriumsrabatt)} = 55,76 \text{ €}$$

$$\text{Preis pro Fertigspritze à 15 mg: } 55,76 \text{ €} / 4 = 13,94 \text{ €}$$

Bei einer Dosis von 17,5 mg ist die Packung mit 12 Fertigspritzen (N3) die wirtschaftlichste Packungsgröße (Tabelle 3-44). Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

$$282,64 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 12,89 \text{ € (Herstellerabschlag)} = 267,98 \text{ €}$$

$$\text{Preis pro Fertigspritze à 17,5 mg: } 267,98 \text{ €} / 12 = 22,33 \text{ €}$$

Bei einer Dosis von 22,5 mg ist die Packung mit 12 Fertigspritzen (N3) die wirtschaftlichste Packungsgröße (Tabelle 3-44). Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

$$366,02 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 16,85 \text{ € (Herstellerabschlag)} - 20,82 \text{ € (Preis-moratoriumsrabatt)} = 326,58 \text{ €}$$

$$\text{Preis pro Fertigspritze à 22,5 mg: } 326,58 \text{ €} / 12 = 27,22 \text{ €}$$

Bei einer Dosis von 30 mg ist die Packung mit 12 Fertigspritzen (N3) die wirtschaftlichste Packungsgröße (Tabelle 3-44). Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

$501,45 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 23,28 \text{ € (Herstellerabschlag)} = 476,40 \text{ €}$

Preis pro Fertigspritze à 30 mg: $476,40 \text{ €} / 12 = 39,70 \text{ €}$

Phototherapie

Balneophototherapie z. B. Balneo-PUVA (Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 % + UV-A-Bestrahlung)

Für die Balneo-PUVA fällt entsprechend der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (Nr. 15 in der Anlage 1 „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der Richtlinien Methoden der vertragsärztlichen Versorgung) die Gebührenordnungsposition 10350 an. Die Position enthält alle Kosten, einschließlich der Kosten für die Mittel zur Herstellung der lichtsensibilisierenden Lösung gemäß § 2 Abs. 3 des G-BA-Beschlusses Balneophototherapie für die Bade-PUVA und Sprechstundenbedarf. Die Arzneimittelkosten von Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 % werden somit nicht berücksichtigt. Der GKV entstehen pro Behandlungstag Kosten in Höhe von 40,88 €

Orale PUVA (Meladinine® 10 mg Tabletten + UV-A-Bestrahlung)

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für 50 Tabletten à 10 mg Methoxsalen die folgenden Kosten für die GKV:

$59,52 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 2,69 \text{ € (Herstellerabschlag)} - 6,95 \text{ € (Preismoratoriums- rabatt)} = 48,11 \text{ €}$

Preis pro Tablette: $48,11 \text{ €} / 50 = 0,96 \text{ €}$

Des Weiteren entstehen der GKV Kosten für die UV-A-Bestrahlung. Dafür werden die folgenden Gebührenordnungspositionen erhoben:

- EBM 30430: selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimiertem UV-Spektrum 5,65 €(55 Punkte)
- EBM 30431: Zuschlag bei Durchführung der Phototherapie als Photochemotherapie (z. B. PUVA) 3,60 €(35 Punkte)

Pro Behandlungstag entstehen durch die UV-A-Bestrahlung somit Kosten in Höhe von 9,25 €

NB UV-B-Bestrahlung

Für die UV-B-Bestrahlung wird die folgende Gebührenordnungsposition erhoben:

- EBM 30430: selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimiertem UV-Spektrum 5,65 €(55 Punkte)

Pro Behandlungstag entstehen durch die UV-B-Bestrahlung somit Kosten in Höhe von 5,65 €

Adalimumab (Humira®)

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für 2 bzw. 6 Fertigspritzen oder –pens à 40 mg Adalimumab die folgenden Kosten für die GKV:

2 Fertigspritzen:

1.878,68 €- 1,77 €(Apothekenrabatt) - 104,02 €(Herstellerabschlag) = 1.772,89 €

Preis pro Spritze: 1.772,89 €2 = 886,45 €

6 Fertigspritzen:

5.231,36 €- 1,77 €(Apothekenrabatt) - 295,49 €(Herstellerabschlag) = 4.934,10 €

Preis pro Spritze: 4.934,10 €6 = 822,35 €

Damit ist die Packung mit 6 Fertigspritzen die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt.

Infliximab (Remicade®)

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die verschiedenen Packungsgrößen mit 2, 3, 4 oder 5 Durchstechflaschen à 100 mg Pulver Infliximab zur Herstellung einer Infusionslösung die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 2 Durchstechflaschen:

1.904,37 €- 1,77 €(Apothekenrabatt) - 105,49 €(Herstellerabschlag) - 20,71 €(Preis-moratoriumsrabatt) = 1.776,40 €

Preis pro Durchstechflasche: 1.776,40 € / 2 = 888,20 €

Packung mit 3 Durchstechflaschen:

2.827,92 € 1,77 €(Apothekenrabatt) - 158,23 €(Herstellerabschlag) - 31,07 €(Preis-moratoriumsrabatt) = 2.636,85 €

Preis pro Durchstechflasche: 2.636,85 €3 = 878,95 €

Packung mit 4 Durchstechflaschen:

$3.751,43 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 210,97 \text{ € (Herstellerabschlag)} - 41,42 \text{ € (Preis- moratoriumsrabatt)} = 3.497,27 \text{ €}$

Preis pro Durchstechflasche: $3.497,27 \text{ €} / 4 = 874,32 \text{ €}$

Packung mit 5 Durchstechflaschen:

$4.674,97 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 263,72 \text{ € (Herstellerabschlag)} - 51,78 \text{ € (Preis- moratoriumsrabatt)} = 4.357,70 \text{ €}$

Preis pro Durchstechflasche: $4.357,70 \text{ €} / 5 = 871,54 \text{ €}$

Da das Durchschnittsgewicht für Plaque-Psoriasis-Patienten 85,5 kg ist (Tabelle 3-19), wird durchschnittlich eine Packung mit mindestens 5 Durchstechflaschen (5 mg/kg Körpergewicht) pro Patient benötigt. Somit ist die Packung mit 5 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt.

Ustekinumab (Stelara®)

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die jeweiligen Packungen (1 Fertigspritze à 45 mg Ustekinumab oder 1 Fertigspritze à 90 mg Ustekinumab) die folgenden Kosten für die GKV:

1 Fertigspritze (45 mg oder 90 mg):

$5.021,41 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 283,50 \text{ € (Herstellerabschlag)} = 4.736,14 \text{ €}$

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 beiden Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-45 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 3-45: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx)	Zielpopulation	Bei Patienten mit einer latenten Tuberkulose ist vor Therapiebeginn ein Test auf Tuberkulose, inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, in Betracht zu ziehen	1x vor der Therapie	1 (Eventualposition)

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
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Subpopulation A				
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®)	Zielpopulation	Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten	1 x vor der Therapie in den ersten 3 Monaten alle 14 Tage, danach 1x Monat	1 15 bzw. c 12
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®)	Zielpopulation	Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP)	1x vor der Therapie in den ersten 4 Wochen alle 14 Tage, danach alle 4 Wochen	1 14 bzw. c 13
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®)	Zielpopulation	Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Protein im Urin, Harnsediment)	1x vor der Therapie in den ersten 4 Wochen alle 14 Tage, danach alle 4 Wochen	1 14 bzw. c 13 ^c
Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	Zielpopulation	Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin)	2x vor der Therapie in den ersten 3 Monaten alle 14 Tage danach monatlich	2 15 bzw. c 12
Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	Zielpopulation	Bestimmung der Harnsäure	1x vor der Therapie in den ersten drei Monaten 1x pro Monat	1 3
Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	Zielpopulation	Überwachung des Blutdruckes	monatlich	12 (nicht berechnungsfähig)
Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	Zielpopulation	Bestimmung von Bilirubin und leberbezogenen Parametern	monatlich	12

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

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
Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	Zielpopulation	Bestimmung der Serumlipide	1x vor der Therapie 1x nach dem ersten Monat	1 1
Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	Zielpopulation	ggf. Bestimmung des Kaliumwertes	monatlich	12 (Eventualposition)
Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchung	1x pro Jahr	1
Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	Zielpopulation	Überwachung des Ciclosporin-Blutspiegels	1 x pro Quartal	4
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation	monatlich	12
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	Messung des MTX-Blutspiegels	monatlich	12
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	1x vor der Therapie in den ersten 2 Wochen: wöchentlich dann 2-wöchentlich für den ersten Monat, danach monatlich	1 14 bzw. 12

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
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	1x vor der Therapie in den ersten 2 Wochen: wöchentlich, dann 2-wöchentlich für den ersten Monat, danach monatlich	1 14 bzw. ^c 12
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	Messung von Serumalbumin	1x vor der Therapie	1
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1x vor der Therapie in den ersten 2 Wochen: wöchentlich, dann 2-wöchentlich für den ersten Monat, danach monatlich	1 14 bzw. ^c 12
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	virale Hepatitis-Serologie (A, B, C)	1x vor der Therapie	1
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	ggf. Tuberkulose-Ausschluss ggf. Thorax-Röntgen	1x vor der Therapie	1 (Eventualposition)
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen und Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, ggf. Lungenfunktionsprüfung	in den ersten 2 Wochen: wöchentlich dann 2-wöchentlich für den ersten Monat, danach monatlich	14 bzw. ^c 12 (die Lungenfunktionsprüfung wird als Eventualposition betrachtet)
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	ggf. Leberbiopsie	1x nach 2-4 Monaten	1 (Eventualposition)

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
Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX® Fertigspritzen)	Zielpopulation	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	1x vor der Therapie während der Therapie in den ersten sechs Monaten einmal monatlich, danach alle drei Monate	1 8 bzw.° 4
Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX® Fertigspritzen)	Zielpopulation	Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	1x vor der Therapie während der Therapie in den ersten sechs Monaten einmal monatlich, danach alle drei Monate	1 8 bzw.° 4
Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX® Fertigspritzen)	Zielpopulation	Messung von Serumalbumin	1x vor der Therapie	1
Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX® Fertigspritzen)	Zielpopulation	Röntgen-Thoraxaufnahme	1x vor der Therapie	1
Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX® Fertigspritzen)	Zielpopulation	Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1x vor der Therapie während der Therapie in den ersten sechs Monaten einmal monatlich, danach alle drei Monate	1 8 bzw.° 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
Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX® Fertigspritzen)	Zielpopulation	Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen und Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, ggf. Lungenfunktionsprüfung	während der Therapie in den ersten sechs Monaten einmal monatlich, danach alle drei Monate	8 bzw. ^c 4
Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX® Fertigspritzen)	Zielpopulation	ggf. Leberbiopsie	1x vor der Therapie	1 (Eventualposition)
Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX® Fertigspritzen)	Zielpopulation	ggf. Tuberkulose-Ausschluss und virale Hepatitis-Serologie	1x vor der Therapie	1 (Eventualposition)
Balneophototherapie ^f (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine®Lsg. + UV-A)	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchung	1x vor der Therapie 1x pro Jahr (nach der Therapie ^e : lebenslang 1x pro Jahr)	1 1 (1)
orale PUVA (Meladinine® Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	Urinkontrolle	1x vor der Therapie alle 6 Monate	1 2
orale PUVA (Meladinine® Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	1x vor der Therapie alle 6 Monate	1 2
orale PUVA (Meladinine® Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	Augenärztliche Untersuchung	1x vor der Therapie monatlich	1 12
orale PUVA (Meladinine® Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	UV-Schutzbrille	1x vor der Therapie	1
orale PUVA (Meladinine® Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchung	1x vor der Therapie 1x pro Jahr (nach der Therapie ^e : lebenslang 1x pro Jahr)	1 1 (1)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
NB UV-B	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchung	1x vor der Therapie 1x pro Jahr (nach der Therapie ^c : lebenslang 1x pro Jahr)	1 1 (1)
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Subpopulation B				
Adalimumab (Humira [®])	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	1x vor der Therapie 1x pro Quartal ^a (1x nach der Therapie ^c)	1 5 bzw. 4 ^a (1)
Adalimumab (Humira [®])	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1x vor Therapie	1
Adalimumab (Humira [®])	Zielpopulation	Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	1x vor Therapie	1
Adalimumab (Humira [®])	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchungen (vor und während der Behandlung)	1x vor der Therapie 1x pro Jahr	1 1
Infliximab (Remicade [®])	Zielpopulation	Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	1x pro Behandlung	7,8 bzw. ^c 7
Infliximab (Remicade [®])	Zielpopulation	Infusionskosten (Herstellung parenteraler Lsg. mit MAK)	1x pro Behandlung	7,8 bzw. ^c 7
Infliximab (Remicade [®])	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung) inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1x vor Therapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	1x vor der Therapie Vor jeder Infusion (1x nach der Therapie ^e)	1 7,8 ^b bzw. ^c 7 (1)
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	1x vor Therapie	1
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1x pro Jahr	1
Ustekinumab ^d (Stelara®)	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung)	1x vor Therapie	1
Ustekinumab ^d (Stelara®)	Zielpopulation	Während und nach der Behandlung muss engmaschig auf Tuberkulose-Symptome überprüft werden	Vor jeder Injektion (1x nach der Therapie ^e)	5 ^b bzw. ^c 4,4 (1)
Ustekinumab (Stelara®)	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchungen	1x pro Jahr	1

a: Bei Adalimumab soll im ersten Behandlungsjahr im ersten und im dritten Monat auf Infektionen untersucht werden, danach einmal pro Quartal (1). Daraus ergeben sich im ersten Behandlungsjahr fünf und im zweiten Behandlungsjahr vier zusätzlich notwendige Leistungen pro Patient pro Jahr.

b: Bei Infliximab ist vor jeder Infusion auf Infektionen zu untersuchen. Bei Ustekinumab ist vor jeder Injektion auf Tuberkulose-Symptome zu untersuchen. Da im ersten Behandlungsjahr auch vor Therapiebeginn auf Infektionen/Tuberkulose-Symptome untersucht wird, wird die Untersuchung vor der ersten Infusion/Injektion nicht berücksichtigt, da die Untersuchung sonst doppelt berechnet werden würde.

c: Angaben für das erste Behandlungsjahr bzw. die Folgejahre

d: Obwohl in der S3-Leitlinie eine Infektionskontrolle für Ustekinumab empfohlen wird, ist laut FI von Stelara® kein Infektionsmonitoring vorgesehen.

e: Behandlungen nach Therapieende werden nur aufgelistet, aber nicht in den späteren Berechnungen berücksichtigt.

f: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.

Eventualpositionen werden nur aufgelistet, aber nicht bei der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-45 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Cosentyx® und den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie den Angaben der deutschen S3-Leitlinie entnommen. Da die einzelnen Fachinformationen teilweise Unterschiede in den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zeigen, wurde eine detaillierte Auflistung der unterschiedlichen Leistungen erstellt. Die Phototherapie (Balneo-PUVA als Beispiel der Balneophototherapie, orale PUVA und NB-UV-B) erfolgt in Zyklen. Für alle anderen Therapien wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen, eine Behandlung mit Ciclosporin ist jedoch auf eine maximale Therapiedauer von zwei Jahren begrenzt.

Secukinumab (Cosentyx®)

Bei einer Therapie mit Cosentyx® ist laut Fachinformation bei Patienten mit latenter Tuberkulose vor Beginn einer Behandlung eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen. Diese Behandlung wird jedoch nur als Eventualposition aufgelistet und nicht in der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt. Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angegeben (2).

Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®)

Bei einer Therapie mit Fumaderm® initial bzw. Fumaderm® soll laut Fachinformation einmal vor der Therapie ein Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten) durchgeführt werden. Diese Untersuchung soll in der ersten drei Monaten der Therapie alle 14 Tage und danach einmal im Monat wiederholt werden. Somit fallen im ersten Behandlungsjahr 16 Untersuchungen und in den Folgejahren 12 Untersuchungen an (4). Zudem muss eine Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und der Nierenfunktion durchgeführt werden. Die Untersuchungen erfolgen jeweils einmal vor der Therapie und in den ersten vier Wochen der Therapie alle 14 Tage, anschließend erfolgen Untersuchungen im Abstand von vier Wochen. Somit fallen im ersten Behandlungsjahr 15 Untersuchungen und in den Folgejahren 13 Untersuchungen an (4).

Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)

Bei einer Therapie mit Immunosporin® bzw. Sandimmun® Optoral Weichkapseln soll die Nierenfunktion laut Fachinformation zweimal vor der Therapie untersucht werden. In den ersten drei Monaten während der Therapie sollen alle 14 Tage und danach monatliche Kontrollen der Nierenfunktion stattfinden. Somit fallen im ersten Behandlungsjahr 17 Untersuchungen und im zweiten Behandlungsjahr 12 Untersuchungen an (23). Zudem muss der Blutdruck während der Therapie monatlich überwacht werden. Die Überwachung des Blutdruckes stellt keine berechnungsfähige Leistung dar, daher wird diese Behandlung nicht in der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt. Des Weiteren sollen Bilirubin und weitere leberbezogene Parameter und gegebenenfalls Kaliumwerte monatlich untersucht werden, sodass für alle Behandlungsjahre jeweils 12 Untersuchungen anfallen. Die Bestimmung der Kaliumwerte wird nur als Eventualposition gelistet. Die Konzentration der Serumlipide soll einmal vor der Therapie und einmal nach dem ersten Monat bestimmt werden. Daher fallen für das erste Behandlungsjahr zwei Untersuchungen an. Die Harnsäure-Werte sollen einmal vor der Therapie und in den ersten drei Monaten einmal monatlich untersucht werden, sodass für das erste Behandlungsjahr vier Untersuchungen anfallen. Zudem erfolgt eine jährliche Hautkrebsuntersuchung, sodass für alle Behandlungsjahre jeweils eine Untersuchung anfällt. Weiterhin erfolgt eine Überwachung des Ciclosporin-Blutspiegels, welche einmal pro Quartal durchgeführt wird. Daher fallen im ersten und zweiten Behandlungsjahr vier Untersuchungen pro Jahr an (23).

Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX®)***Therapie mit Tabletten (MTX HEXAL®)***

Bei einer Therapie mit MTX HEXAL® Tabletten sollen laut Fachinformation eine monatliche Messung des MTX-Blutspiegels und eine monatliche Beobachtung der Hydratation und Urinalkalisierung erfolgen. Somit fallen jeweils im ersten Behandlungsjahr und in den Folgejahren 12 Untersuchungen an (9). Zudem sollen ein Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten), eine Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und eine Messung der Nierenfunktion durchgeführt werden. Des Weiteren erfolgt eine Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen und eine Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen. Diese Behandlungen erfolgen einmal vor der Therapie, in Therapiewoche eins, zwei und vier und danach monatlich. Somit fallen im ersten Behandlungsjahr 15 Untersuchungen und in den Folgejahren 12 Untersuchungen an. Weiterhin sollen einmal vor der Therapie eine Messung des Serumalbumins und eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (9).

Falls erforderlich soll vor der Therapie ein Tuberkulose-Ausschluss und während der Therapie eine Lungenfunktionsprüfung sowie eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Diese Behandlungen werden jedoch nur als Eventualposition in den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgelistet und nicht in der Kostenberechnung berücksichtigt (9). Des Weiteren findet im Versorgungsalltag häufig die Messung des aminoterminalen Prokollagen-III-Peptids (PIIINP) im Serum statt, da erhöhte Werte des Peptids auf eine mögliche Leberfibrose hinweisen könnten (26). Die GKV-Leistung wird in den Fachinformationen jedoch nicht genannt, sodass sie nicht aufgelistet und in den Berechnungen nicht berücksichtigt wird.

Therapie mit Fertigspritzen(MTX HEXAL® und METEX®)

Bei einer Therapie mit Fertigspritzen soll laut Fachinformation ein komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten erfolgen (10, 11). Des Weiteren sollen eine Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und eine Messung der Nierenfunktion erfolgen. Diese Behandlungen erfolgen jeweils einmal vor der Therapie, in den ersten sechs Monaten während der Therapie monatlich und danach vierteljährlich. Somit fallen im ersten Behandlungsjahr 9 Untersuchungen und in den Folgejahren 4 Untersuchungen an. Zudem sollen vor der Therapie eine Messung des Serumalbumins und eine Röntgen-Thoraxaufnahme erfolgen. Somit fällt im ersten Behandlungsjahr jeweils 1 Untersuchung an. Des Weiteren ist während der Therapie eine Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen und eine Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen durchzuführen. Diese Behandlungen erfolgen in den ersten sechs Monaten während der Therapie monatlich und danach vierteljährlich. Somit fallen im ersten Behandlungsjahr 8 Untersuchungen und in den Folgejahren 4 Untersuchungen an. Falls erforderlich soll vor der Therapie ein Tuberkulose-Ausschluss sowie eine virale Hepatitis-Serologie und eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Diese Behandlungen werden jedoch nur als Eventualposition in den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgelistet und nicht in der Kostenberechnung berücksichtigt (10, 11). Des Weiteren findet im Versorgungsalltag häufig die Messung des aminoterminalen Prokollagen-III-Peptids (PIIINP) im Serum statt, da erhöhte Werte des Peptids auf eine mögliche Leberfibrose hinweisen könnten (26). Die GKV-Leistung wird in den Fachinformationen jedoch nicht als empfohlene Untersuchung genannt, da laut Fachinformation derzeit noch nicht bekannt ist, ob der Test eine mögliche Hepatotoxizität ausreichend ermittelt. Daher wird sie nicht aufgelistet und in den Berechnungen nicht berücksichtigt (10, 11).

Phototherapie

Balneophototherapie z. B. Balneo-PUVA (Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 % + UV-A-Bestrahlung)

Laut Fachinformation von Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 % werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgelistet. Da auch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden müssen, die aufgrund der UV-A-Bestrahlung entstehen, wurden zudem Informationen der S3-Leitlinie zur Balneo-PUVA als Quelle heran gezogen. Vor der Therapie soll das Integument auf das Vorliegen von Hautkrebs (Malignome, Präkanzerosen und dysplastischen Naevus-Zell-Naevi) untersucht werden. Diese Behandlung wird auch während der Therapie und nach Therapieende einmal jährlich empfohlen und wird auch für die anderen Formen der Balneophototherapie empfohlen (1).

Orale PUVA (Meladinine® 10 mg Tabletten + UV-A-Bestrahlung)

Laut Fachinformation von Meladinine® 10 mg Tabletten soll das Integument vor der Therapie auf das Vorliegen von Hautkrebs (Malignome, Präkanzerosen und dysplastischen Naevus-Zell-Naevi) untersucht werden. Diese Behandlung wird auch während der Therapie und nach Therapieende einmal jährlich empfohlen. Vor der Therapie soll zudem eine Urin- und Blutkontrolle erfolgen, die in einem Abstand von sechs Monaten wiederholt werden soll. Somit fallen jeweils im ersten Behandlungsjahr drei Untersuchungen und in den Folgejahren zwei Untersuchungen an. Im Vorfeld einer oralen PUVA-Therapie empfiehlt sich eine augenärztliche Kontrolluntersuchung, die monatlich wiederholt werden sollte. Somit fallen jeweils im ersten Behandlungsjahr 13 Untersuchungen und in den Folgejahren 12 Untersuchungen an (15). Da auch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden müssen, die aufgrund der UV-A-Bestrahlung entstehen, wurden zudem Informationen der S3-Leitlinie zur oralen PUVA als Quelle herangezogen.

Daher wird auch das Verschreiben einer UV-Schutzbrille vor der Therapie als zusätzlich notwendige GKV-Leistung aufgelistet. Hierzu wird die Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Hilfsmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung als Quelle herangezogen (27).

NB UV-B-Bestrahlung

Zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden Informationen der S3-Leitlinie zur Schmalspektrum-Bestrahlung mit UV-B als Quelle herangezogen. Vor und während der Therapie soll das Integument auf das Vorliegen von Hautkrebs (Malignome, Präkanzerosen und dysplastischen Naevus-Zell-Naevi) untersucht werden (1).

Adalimumab (Humira®)

Bei einer Therapie mit Humira® müssen Patienten laut Fachinformation im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während (einmal pro Quartal) und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden (1). Dabei ist zu beachten, dass Patienten im ersten Behandlungsjahr im ersten und im dritten Monat, also zweimal pro Quartal, auf Infektionen untersucht werden sollen. Somit wird im ersten Behandlungsjahr fünfmal und in den Folgejahren viermal auf Infektionen untersucht. Zudem müssen Patienten vor Beginn der Behandlung sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Geeignete Screening-Tests wie ein Tuberkulin-Hauttest und eine Röntgen-Thoraxaufnahme sollten dafür bei allen Patienten durchgeführt werden. Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn der Therapie mit Humira® auf eine HBV-Infektion untersucht werden und sollten vor und während der Behandlung (einmal pro Jahr) auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren untersucht werden (17).

Infliximab (Remicade®)

Laut Fachinformation ist Remicade® intravenös über einen Zeitraum von zwei Stunden zu verabreichen. Die Herstellung einer parenteralen Infliximab-Lösung erfolgt vor jeder Behandlung durch die Apotheke und wird über die sogenannte Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) abgerechnet (28). Alle Patienten, denen Remicade® verabreicht wurde, sind nach der Infusion mindestens ein bis zwei Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten, dafür fallen pro Behandlung Infusionskosten für ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge an. Die anfallenden Kosten zur Herstellung und Verabreichung einer Infusion fallen im ersten Behandlungsjahr 7,8-mal und in den Folgejahren siebenmal an. Bevor mit der Behandlung begonnen wird, müssen alle Patienten hinsichtlich einer aktiven oder inaktiven („latenten“) Tuberkulose untersucht werden. Dazu müssen geeignete Untersuchungen, d. h. ein Tuberkulinhauttest und eine Thorax-Röntgenaufnahme durchgeführt werden. Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Remicade® eingeleitet wird. Es wird zu regelmäßigen Hautuntersuchungen (einmal pro Jahr) geraten, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für Hautkrebs. Untersuchungen auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, sollen vor, während (vor jeder Infusion) (1) und nach der Behandlung durchgeführt werden (16). Somit wird im ersten Behandlungsjahr 7,8-mal und in den Folgejahren siebenmal auf Infektionen untersucht.

Ustekinumab (Stelara®)

Bei einer Behandlung mit Stelara® sollen Patienten vor Beginn der Behandlung auf eine Tuberkuloseinfektion untersucht werden. Zudem müssen Patienten während (vor jeder Injektion) (1) und nach der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden. Somit wird im ersten Behandlungsjahr fünfmal und in den Folgejahren 4,4-mal auf Infektionen untersucht. Alle Patienten sollten hinsichtlich des Auftretens von nicht-melanozytärem Hautkrebs überwacht werden (einmal pro Jahr) (19).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-46 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-45 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 3-46: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten: Mikroskopische Differenzierung und Beurteilung aller korpuskulären Bestandteile (EBM: 32051)	0,40
Kontrolle der leberbezogenen Enzyme: SGOT (EBM: 32069) SGPT (EBM: 32070) Gamma-GT (EBM: 32071) AP (EBM: 32068)	0,25 0,25 0,25 0,25 Summe: 1,00
Kontrolle der Nierenfunktion: Serumkreatinin (Kreatinin, enzymatisch - EBM: 32067) Protein im Urin (Gesamteiweiß im Liquor oder Harn - EBM: 32237) Harnsediment (Mikroskopische Untersuchung des Harns auf morphologische Bestandteile – EBM: 32031)	0,40 6,30 0,25 Summe: 6,95
Kontrolle der Nierenfunktion (eGFR): Quantitative Bestimmung von Cystatin C bei einer GFR von 40 bis 80 ml/(Minute/1,73 m ²) (berechnet nach der MDRD-Formel), sowie in begründeten Einzelfällen bei Sammelschwierigkeiten (EBM: 32463)	9,70
Bestimmung von Bilirubin und leberbezogenen Enzymen: Bilirubin (Bilirubin gesamt – EBM: 32058) SGOT (EBM: 32069) SGPT (EBM: 32070) Gamma-GT (EBM: 32071) AP (EBM: 32068)	0,25 0,25 0,25 0,25 0,25 Summe: 1,25
Bestimmung der Serumlipide: Cholesterin gesamt (EBM: 32060) Triglyceride (EBM: 32063)	0,25 0,25 Summe: 0,50
Bestimmung der Harnsäure (EBM: 32064)	0,25
Überwachung des Blutspiegels von Ciclosporin oder MTX: Quantitative Bestimmung eines Arzneimittels in einem Körpermaterial mittels trägergebundener Reagenzien und apparativer Messung (EBM: 32055)	2,05

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung: Orientierende Untersuchung (EBM: 32030)	0,50
Messung von Serumalbumin (EBM: 32435)	3,40
Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen und Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen: Konsiliarpauschale 6. bis 59. Lebensjahr ^a (EBM: 24211)	4,52 (44 Punkte)
Urinkontrolle: Orientierende Untersuchung (EBM: 32030)	0,50
Augenärztliche Untersuchung: Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr ^a (EBM: 06211)	13,05 (127 Punkte)
UV-Schutzbrille: Brillenglas mit UV-Kantenfilter (400 nm) bei Photochemotherapie (zur Absorption des langwelligen UV-Lichts) ^b	4,00
Untersuchung auf Infektionen: HIV-1 oder HIV-1/2 Antikörper – Immunassay (nur 1x vor Therapie) (EBM: 32575) Differenzial-Blutbild (EBM: 32051) GOT (EBM: 32069) GPT (EBM: 32070) Gamma-GT (EBM: 32071) Tuberkulostest: Tuberkulintestung (EBM: 02200) ^c	4,10 0,40 0,25 0,25 0,25 0,92 (9 Punkte) Summe vor der Therapie: 6,17 Summe während der Therapie: 2,07 Summe nach der Therapie: 2,07
Test auf latente und aktive Tuberkulose, inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme: Quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN- γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (EBM: 32670) Tuberkulintestung ^d (EBM: 02200) Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, zwei Ebenen (EBM: 34241) Konsiliarpauschale 6. bis 59. Lebensjahr ^{a,d} (EBM: 24211)	58,00 0,92 (9 Punkte) 15,61 (152 Punkte) 4,52 (44 Punkte) Summe gesamt: 79,05 Summe Tuberkulinhauttest und Konsiliarpauschale für Ustekinumab: 5,44
Virus-Hepatitis-Serologie (Hepatitis A, B, C): HAV-Antikörper (EBM: 32612) HBs-Antikörper (EBM: 32617) HCV-Antikörper (EBM: 32618)	5,80 5,50 9,80 Summe: 21,10

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Test auf eine HBV-B-Infektion: HBs-Antikörper (EBM: 32617)	5,50
Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen: Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM: 01745)	21,98 (214 Punkte)
Infusionskosten: Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge – Infusionen ^e (EBM: 01510)	51,56 (502 Punkte)
Herstellung parenteraler Lsgn. mit MAK ^f	71,00
Während und nach der Behandlung muss engmaschig auf Tuberkulose-Symptome überprüft werden: Tuberkulintestung (EBM: 02200)	0,92 (9 Punkte)
<p>a: Das Durchschnittsalter von Psoriasis-Patienten liegt bei 47,3 Jahren, sodass die Spanne 6. bis 59. Lebensjahr gewählt wurde (8).</p> <p>b: Gemäß der Richtlinie des G-BA über die Verordnung von Hilfsmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung §17 Therapeutische Sehhilfen Absatz 2b (27). Es gibt keine Gebührenordnungsposition. Als Kostenquelle wurden Informationen von REHADAT-Hilfsmittel herangezogen (29).</p> <p>c: Bei Adalimumab und Infliximab soll laut Fachinformation zusätzlich auf Tuberkulose getestet werden (17, 18).</p> <p>d: Bei Ustekinumab wird kein spezifischer Tuberkulose-Test in der Fachinformation genannt, sodass nur ein Tuberkulintest und die Konsiliarpauschale berechnet werden (19).</p> <p>e: Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse zeigen, dass im gleichen Quartal der Verordnung von Infliximab bei 83,3-91,5 % aller Patienten mindestens eine ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge abgerechnet wurde (30).</p> <p>f: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Anlage 3 Teil 2 Ziffer 6 (28)</p> <p>Lsgn = Lösungen MAK = monoklonale Antikörper</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-46 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet entnommen (2, 4, 5, 9, 17-19, 22, 23). Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei einer Balneo-PUVA, oralen PUVA oder NB-UV-B wurden aus der Fachinformation von Meladinine[®] Lösungskonzentrat 0,3 % bzw. Meladinine[®] 10 mg Tabletten oder aus der S3-Leitlinie entnommen (1, 12, 15). Die Kostenangaben ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (Fassung vom 2. Quartal 2015) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (31) mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 10,27 Cent je Punkt für das Jahr 2015. Die Kostenangaben für eine UV-Schutzbrille wurden von REHADAT-Hilfsmittel übernommen (29).

Laut deutscher S3-Leitlinie sollen bei einer Untersuchung auf Infektionen auch eine mögliche HIV-Infektion oder Virushepatitis ausgeschlossen werden. Zudem soll ein Differenzialblutbild durchgeführt werden. Zum Ausschluss einer Tuberkulose soll ein Test entsprechend der aktuellen Empfehlung des Paul-Ehrlich-Instituts durchgeführt werden (32).

Für Infliximab wird gemäß S3-Leitlinie eine Patientenüberwachung nach der Infusion empfohlen, die über die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge abgerechnet wird. Für die Berechnung der Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (z. B. Infliximab) wurde der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelverordnung) herangezogen.

Die Kosten für die Untersuchungen nach den Behandlungen werden in Tabelle 3-47 zwar angegeben, aber in den folgenden Berechnungen nicht berücksichtigt, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann. Des Weiteren werden die Kosten für eventuell durchzuführende Untersuchungen (Eventualposition) mit angegeben, in den folgenden Berechnungen aber ebenfalls nicht mit berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-47 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 3-45 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-46 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (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 3-47: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab (Cosentyx [®])	Zielpopulation	Bei Patienten mit einer latenten Tuberkulose ist vor Therapiebeginn ein Test auf Tuberkulose, inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, in Betracht zu ziehen	Eventualposition ^b	Eventualposition ^b

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Arzneimittel der Subpopulation A				
Fumarsäureester (Fumaderm [®] initial und Fumaderm [®])	Zielpopulation	Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten	1. Behandlungsjahr: 6,40 Folgejahre: 4,80	1. Behandlungsjahr: 464.780,80 Folgejahre: 348.585,60
Fumarsäureester (Fumaderm [®] initial und Fumaderm [®])	Zielpopulation	Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP)	1. Behandlungsjahr: 15,00 Folgejahre: 13,00	1. Behandlungsjahr: 1.089.330,00 Folgejahre: 944.086,00
Fumarsäureester (Fumaderm [®] initial und Fumaderm [®])	Zielpopulation	Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Protein im Urin, Harnsediment)	1. Behandlungsjahr: 104,25 Folgejahre: 90,35	1. Behandlungsjahr: 7.570.843,50 Folgejahre: 6.561.397,70
Summe für Fumarsäureester (Fumaderm [®] initial und Fumaderm [®])			1. Behandlungsjahr: 125,65 Folgejahre: 108,15	1. Behandlungsjahr: 9.124.954,30 Folgejahre: 7.854.069,30
Ciclosporin (Immunosporin [®] und Sandimmun Optoral [®] Weichkapseln)	Zielpopulation	Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin)	1. Behandlungsjahr: 6,80 Folgejahre: 4,80	1. Behandlungsjahr: 493.829,60 Folgejahre: 348.585,60
Ciclosporin (Immunosporin [®] und Sandimmun Optoral [®] Weichkapseln)	Zielpopulation	Bestimmung der Harnsäure	1. Behandlungsjahr: 1,00	1. Behandlungsjahr: 72.622,00
Ciclosporin (Immunosporin [®] und Sandimmun Optoral [®] Weichkapseln)	Zielpopulation	Überwachung des Blutdruckes	nicht berechnungsfähig	nicht berechnungsfähig
Ciclosporin (Immunosporin [®] und Sandimmun Optoral [®] Weichkapseln)	Zielpopulation	Bestimmung von Bilirubin und leberbezogenen Parametern	1. Behandlungsjahr: 15,00 Folgejahre: 15,00	1. Behandlungsjahr: 1.089.330,00 Folgejahre: 1.089.330,00
Ciclosporin (Immunosporin [®] und Sandimmun Optoral [®] Weichkapseln)	Zielpopulation	Bestimmung der Serumlipide	1. Behandlungsjahr: 1,00 €	1. Behandlungsjahr: 72,622,00

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro^a
Ciclosporin (Immunosporin [®] und Sandimmun Optoral [®] Weichkapseln)	Zielpopulation	ggf. Bestimmung des Kaliumwertes	Eventualposition ^b	Eventualposition ^b
Ciclosporin (Immunosporin [®] und Sandimmun Optoral [®] Weichkapseln)	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchung	1. Behandlungsjahr: 21,98 Folgejahre: 21,98	1. Behandlungsjahr: 1.596.231,56 Folgejahre: 1.596.231,56
Ciclosporin (Immunosporin [®] und Sandimmun Optoral [®] Weichkapseln)	Zielpopulation	Überwachung des Ciclosporin-Blutspiegels	1. Behandlungsjahr: 8,20 € Folgejahre: 8,20	1. Behandlungsjahr: 595.500,40 Folgejahre: 595.500,40
Summe für Ciclosporin (Immunosporin [®] und Sandimmun Optoral [®] Weichkapseln)			1. Behandlungsjahr: 53,98 Folgejahre: 49,98	1. Behandlungsjahr: 3.920.135,56 Folgejahre: 3.629.647,56
Methotrexat (MTX HEXAL [®] Tabletten)	Zielpopulation	Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation	1. Behandlungsjahr: 6,00 Folgejahre: 6,00	1. Behandlungsjahr: 435.732,00 Folgejahre: 435.732,00
Methotrexat (MTX HEXAL [®] Tabletten)	Zielpopulation	Messung des MTX-Spiegels	1. Behandlungsjahr: 24,60 Folgejahre: 24,60	1. Behandlungsjahr: 1.786.501,20 Folgejahre: 1.786.501,20
Methotrexat (MTX HEXAL [®] Tabletten)	Zielpopulation	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	1. Behandlungsjahr: 6,00 Folgejahre: 4,80	1. Behandlungsjahr: 435.732,00 Folgejahre: 348.585,60
Methotrexat (MTX HEXAL [®] Tabletten)	Zielpopulation	Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	1. Behandlungsjahr: 18,75 Folgejahre: 15,00	1. Behandlungsjahr: 1.361.662,50 Folgejahre: 1.089.330,00
Methotrexat (MTX HEXAL [®] Tabletten)	Zielpopulation	Messung von Serumalbumin	1. Behandlungsjahr: 3,40	1. Behandlungsjahr: 246.914,80

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1. Behandlungsjahr: 145,50 Folgejahre: 116,40	1. Behandlungsjahr: 10.566.501,00 Folgejahre: 84.553.200,80
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	virale Hepatitis-Serologie (A, B, C)	1. Behandlungsjahr: 21,10	1. Behandlungsjahr: 1.532.324,20
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	ggf. Tuberkulose-Ausschluss ggf. Thorax-Röntgen	Eventualposition ^b	Eventualposition ^b
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen und Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, ggf. Lungenfunktionsprüfung	1. Behandlungsjahr: 63,28 Folgejahre: 54,24	1. Behandlungsjahr: 4.595.520,16 Folgejahre: 3.939.017,28
Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)	Zielpopulation	ggf. Leberbiopsie	Eventualposition ^b	Eventualposition ^b
Summe für Methotrexat (MTX HEXAL® Tabletten)			1. Behandlungsjahr: 288,63 Folgejahre: 221,04	1. Behandlungsjahr: 20.960.887,86 Folgejahre: 16.052.366,88
Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX® Fertigspritzen)	Zielpopulation	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	1. Behandlungsjahr: 3,60 € Folgejahre: 1,60 €	1. Behandlungsjahr: 261.439,20 € Folgejahre: 116.195,20 €
Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX® Fertigspritzen)	Zielpopulation	Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin	1. Behandlungsjahr: 9,00 € Folgejahre: 4,00 €	1. Behandlungsjahr: 653.598,00 € Folgejahre: 290.488,00 €
Methotrexat (MTX HEXAL® und METEX® Fertigspritzen)	Zielpopulation	Messung von Serumalbumin	1. Behandlungsjahr: 3,40 €	1. Behandlungsjahr: 246.914,80 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Methotrexat (MTX HEXAL [®] und METEX [®] Fertigspritzen)	Zielpopulation	Röntgen-Thoraxaufnahme	1. Behandlungsjahr: 15,61 €	1. Behandlungsjahr: 1.133.629,42 €
Methotrexat (MTX HEXAL [®] und METEX [®] Fertigspritzen)	Zielpopulation	Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1. Behandlungsjahr: 87,30 € Folgejahre: 38,80 €	1. Behandlungsjahr: 6.339.900,60 € Folgejahre: 2.817.733,60 €
Methotrexat (MTX HEXAL [®] und METEX [®] Fertigspritzen)	Zielpopulation	Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen und Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, ggf. Lungenfunktionsprüfung	1. Behandlungsjahr: 36,16 € Folgejahre: 18,08 €	1. Behandlungsjahr: 2.626.011,52 € Folgejahre: 1.313.005,76 €
Methotrexat (MTX HEXAL [®] und METEX [®] Fertigspritzen)	Zielpopulation	ggf. Leberbiopsie	Eventualposition	Eventualposition
Methotrexat (MTX HEXAL [®] und METEX [®] Fertigspritzen)	Zielpopulation	ggf. Tuberkulose-Ausschluss und virale Hepatitis-Serologie	Eventualposition	Eventualposition
Summe für Methotrexat (MTX HEXAL [®] und METEX [®] Fertigspritzen)			1. Behandlungsjahr: 155,07 € Folgejahre: 62,48 €	1. Behandlungsjahr: 11.261.493,54 € Folgejahre: 4.537.422,56 €
Balneophototherapie ^c (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine [®] Lsg. + UV-A)	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchung	1. Behandlungsjahr: 43,96 Folgejahre: 21,98 (Kosten nach der Therapie: 21,98)	1. Behandlungsjahr: 3.192.463,12 Folgejahre: 1.596.231,56
orale PUVA (Meladinine [®] Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	Urinkontrolle	1. Behandlungsjahr: 1,50 Folgejahre: 1,00	1. Behandlungsjahr: 108.933,00 Folgejahre: 72.622,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
orale PUVA (Meladinine® Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	1. Behandlungsjahr: 1,20 Folgejahre: 0,80	1. Behandlungsjahr: 87.146,40 Folgejahre: 58.097,60
orale PUVA (Meladinine® Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	Augenärztliche Untersuchung	1. Behandlungsjahr: 169,65 Folgejahre: 156,60	1. Behandlungsjahr: 12.320.322,30 Folgejahre: 11.372.605,20
orale PUVA (Meladinine® Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	UV-Schutzbrille	1. Behandlungsjahr: 4,00	1. Behandlungsjahr: 290.488,00
orale PUVA (Meladinine® Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchung	1. Behandlungsjahr: 43,96 Folgejahre: 21,98 (Kosten nach der Therapie: 21,98)	1. Behandlungsjahr: 3.192.463,12 Folgejahre: 1.596.231,56
Summe für die orale PUVA-Therapie (Meladinine® Tbl. + UV-A)			1. Behandlungsjahr: 220,31 Folgejahre: 180,38	1. Behandlungsjahr: 15.999.352,82 Folgejahre: 13.099.556,36
NB UV-B	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchung	1. Behandlungsjahr: 43,96 Folgejahre: 21,98 (Kosten nach der Therapie: 21,98)	1. Behandlungsjahr: 3.192.463,12 Folgejahre: 1.596.231,56
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Subpopulation B				
Adalimumab (Humira®)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	1. Behandlungsjahr: 16,52 Folgejahre: 8,28 (Kosten nach der Therapie: 2,07)	1. Behandlungsjahr: 388.798,20 Folgejahre: 194.869,80

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Adalimumab (Humira®)	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1. Behandlungsjahr: 79,05	1. Behandlungsjahr: 1.860.441,75
Adalimumab (Humira®)	Zielpopulation	Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	1. Behandlungsjahr: 5,50	1. Behandlungsjahr: 129.442,50
Adalimumab (Humira®)	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchungen (vor und während der Behandlung)	1. Behandlungsjahr: 43,96 Folgejahre: 21,98	1. Behandlungsjahr: 1.034.598,60 Folgejahre: 517.299,30
Summe für Adalimumab (Humira®)			1. Behandlungsjahr: 145,03 Folgejahre: 30,26	1. Behandlungsjahr: 3.413.281,05 Folgejahre: 712.169,10
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	1. Behandlungsjahr: 402,17 Folgejahre: 360,92	1. Behandlungsjahr: 9.465.070,95 Folgejahre: 8.494.252,20
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Infusionskosten (Herstellung parenteraler Lsgn. mit MAK)	1. Behandlungsjahr: 553,80 Folgejahre: 497	1. Behandlungsjahr: 13.033.683,00 Folgejahre: 11.696.895,00
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung) inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1. Behandlungsjahr: 79,05	1. Behandlungsjahr: 1.860.441,75
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach ^a der Behandlung)	1. Behandlungsjahr: 22,32 Folgejahre: 14,49 (Kosten nach der Therapie: 2,07)	1. Behandlungsjahr: 525.301,20 Folgejahre: 341.022,15

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	1. Behandlungsjahr: 5,50	1. Behandlungsjahr: 129.442,50
Infliximab (Remicade®)	Zielpopulation	Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen	1. Behandlungsjahr: 21,98 Folgejahre: 21,98	1. Behandlungsjahr: 517.299,30 Folgejahre: 517.299,30
Summe für Infliximab (Remicade®)			1. Behandlungsjahr: 1.084,82 Folgejahre: 894,39	1. Behandlungsjahr: 25.531.238,70 Folgejahre: 21.049.468,65
Ustekinumab (Stelara®)	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung)	1. Behandlungsjahr: 5,44 ^b	1. Behandlungsjahr: 128.030,40
Ustekinumab (Stelara®)	Zielpopulation	Während und nach ^a der Behandlung muss engmaschig auf Tuberkulose-Symptome überprüft werden	1. Behandlungsjahr: 4,60 Folgejahre: 4,05	1. Behandlungsjahr: 108.261,00 Folgejahre: 95.316,75
Ustekinumab (Stelara®)	Zielpopulation	Hautkrebsuntersuchungen	1. bzw. Folgejahre: 21,98	1. bzw. Folgejahre: 517.299,30
Summe für Ustekinumab (Stelara®)			1. Behandlungsjahr: 32,02 Folgejahre: 26,03	1. Behandlungsjahr: 753.590,70 Folgejahre: 612.616,05

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zur Berechnung der Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt = 96.061. Anzahl der GKV-Patienten in Subpopulation A = 72.622 und Anzahl der GKV-Patienten in Subpopulation B = 23.535 (Tabelle 3-10). Die Summe von Subpopulation A und B entspricht nicht exakt der Patienten in der Zielpopulation, da bei der Herleitung der Patientenzahlen mit gerundeten Nachkommastellen gerechnet wurde.

a: Die Kosten für die Untersuchungen nach den Behandlungen wurden in den Berechnungen nicht berücksichtigt, da das Therapieende ungewiss ist und das letzte Behandlungsjahr somit nicht berechnet werden kann. Eventualpositionen wurden ebenfalls nicht berechnet.

b: Es wurden nur die Tuberkulintestung und die Konsiliarpauschale berechnet, da in der Fachinformation von Stelara® keine Röntgen-Thorax-Aufnahme gefordert wird.

c: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-61 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 3.2.3, Tabelle 3-10, 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.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden zunächst die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Secukinumab und die zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet berechnet.

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr

Zu bewertendes Arzneimittel

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Secukinumab

Tabelle 3-48: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Secukinumab

Wirkstoff	Packungs- inhalt (Anzahl Fertigspritzen oder -pens) ^a	Preis der Packung [€]	Preis pro Fertigspritze oder -pen [€]	benötigte Anzahl Fertigspritzen oder – pens/Jahr ^b	Arzneimittel- kosten pro Jahr und Patient [€]
Secukinumab (1. Behandlungsjahr)	2 x 150 mg	5.359,83	893,31	30,2	30,2 x 893,31 = 26.977,96
Secukinumab (Folgejahre)	2 x 150 mg	5.359,83	893,31	24	24 x 893,31 = 21.439,44

a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-41). Die Preisangaben werden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.

b: Die Angaben zur benötigten Anzahl Fertigspritzen oder -pens pro Jahr wurden aus den Dosierungsschemata und der Anzahl an Behandlungstagen aus Tabelle 3-14 hergeleitet.

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von Secukinumab wurde zunächst der Preis pro Fertigspritze oder -pen berechnet (Preis der Packung dividiert durch die Anzahl Fertigspritzen oder -pens) und mit der benötigten Anzahl an Fertigspritzen oder -pens pro Jahr multipliziert. Die Preisangaben wurden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.

Subpopulation A*Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Fumarsäureester*

Tabelle 3-49: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Fumarsäureester

Wirkstoff	Preis der Packung [€]	Packungs-inhalt (Anzahl Tabletten) ^a	Preis pro Tablette [€]	benötigte Anzahl Tabletten/Jahr ^b	Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient [€]
1. Behandlungsjahr					
Fumaderm [®] initial	102,32	40	2,56	40	40 x 2,56 = 102,32
Fumaderm [®]	546,52	200	2,73	1.077 Spanne: 795-1.366)	1.077 x 2,73 = 2.940,21 (Spanne: 795 x 2,73 = 2.170,35 und 1,366 x 2,73 = 3.729,18)
Summe für das 1. Behandlungsjahr					102,32 + 2.940,21 = 3.042,53 (Spanne: 102,32 + 2.170,35 = 2.272,67 und 102,32 + 3.729,18 = 3.803,50)
Folgejahre					
Fumaderm [®]	546,52	200	2,73	1.095 (Spanne: 730 – 1.460)	1.095 x 2,73 = 2.989,35 (Spanne: 730 x 2,73 = 1.992,90 und 1.460 x 2,73 = 3.985,80)
a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-41). Die Preisangaben werden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.					
b: Die Angaben zur benötigten Anzahl an Tabletten wurden in Abschnitt 3.3.1 hergeleitet.					

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von Fumarsäureester wurde zunächst der Preis pro Tablette berechnet (Preis der Packung dividiert durch Anzahl der Tabletten). Zur Berechnung der Kosten wurde der Preis pro Tablette mit der benötigten Anzahl an Tabletten pro Jahr multipliziert. Die Tablettenanzahl pro Jahr wurde in Abschnitt 3.3.1 hergeleitet. Die Preisangaben wurden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben. Da eine Therapie mit Fumarsäureester zunächst mit Fumaderm[®] initial begonnen wird, bevor Fumaderm[®] verabreicht wird, wurden die Kosten von beiden Arzneimitteln für das erste Behandlungsjahr addiert.

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Ciclosporin

Tabelle 3-50: Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr für die Titrationsphase von Ciclosporin während des 1. Behandlungsjahres

Tag	Dosis/kg/Tag	Gesamtdosis pro Tag verabreicht	verwendete Weichkapseln pro Tag	verwendete Weichkapseln gesamt	Kosten [€]
Auftitration					
1-28 (28 Tage)	2,5 mg	220 mg	2 x 100 mg 2 x 10 mg	56 à 100 mg 56 à 10 mg	56 x 3,56 = 199,36 56 x 0,44 = 24,64 Summe: 224,00
29-56 (28 Tage)	3,5 mg	300 mg	2 x 100 mg 2 x 50 mg	56 à 100 mg 56 à 50 mg	56 x 3,56 = 199,36 56 x 1,86 = 104,16 Summe: 303,52
57-84 (28 Tage)	4,5 mg	400 mg	4 x 100 mg	112 à 100 mg	112 x 3,56 = 398,72
91-120 (28 Tage)	5 mg	420 mg	4 x 100 mg 2 x 10 mg	112 à 100 mg 56 à 10 mg	112 x 3,56 = 398,72 56 x 0,44 = 24,64 Summe: 423,36
Gesamtsumme für die Auftitration					1.349,60
Rücktitration					
121-148 (28 Tage)	4,4 mg	375 mg	2 x 100 mg 2 x 50 mg 2 x 25 mg	56 à 100 mg 56 à 50 mg 56 à 25 mg	56 x 3,56 = 199,36 56 x 1,86 = 104,16 56 x 0,97 = 54,32 Summe: 357,84
149-176 (28 Tage)	3,5 mg	300 mg	2 x 100 mg 2 x 50 mg	56 à 100 mg 56 à 50 mg	56 x 3,56 = 199,36 56 x 1,86 = 104,16 Summe: 303,52
177-204 (28 Tage)	3 mg	250 mg	2 x 100 mg 2 x 25 mg	56 à 100 mg 56 à 25 mg	56 x 3,56 = 199,36 56 x 0,97 = 54,32 Summe: 253,68
205-232 (28 Tage)	2,5 mg	220 mg	2 x 100 mg 2 x 10 mg	56 à 100 mg 56 à 10 mg	56 x 3,56 = 199,36 56 x 0,44 = 24,64 Summe: 224,00
Gesamtsumme für eine Dosis von 3,5 mg/kg/Tag (obere Spanne) während der Titration					1.349,60 + 357,84 + 303,52 = 2.010,96
Gesamtsumme für eine Dosis von 3 mg/kg/Tag (mittlere Spanne) während der Titration					1.349,60 + 357,84 + 303,52 + 253,68 = 2.264,64

Tage	Dosis/kg/Tag	Gesamtdosis pro Tag verabreicht	verwendete Weichkapseln pro Tag	verwendete Weichkapseln gesamt	Kosten [€]
Gesamtsumme für eine Dosis von 2,5 mg/kg/Tag (untere Spanne) während der Titration					1.349,60 + 357,84 +303,52 + 253,68 + 224,00 = 2.488,64

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von Ciclosporin wurde zunächst die verwendete Anzahl an Weichkapseln pro Dosisschritt während der Titration berechnet. Dazu wurde die verwendete Anzahl an Weichkapseln pro Tag mit der Anzahl der Tage, an denen die jeweilige Dosis eingenommen wurde, multipliziert. Die verwendete Gesamtanzahl an Weichkapseln wurde danach mit dem jeweiligen Preis pro Weichkapsel multipliziert.

Tabelle 3-51: Jahrestherapiekosten für das erste Behandlungsjahr mit Ciclosporin

Tage im Behandlungsjahr	Dosis/kg/Tag	Gesamt-dosis pro Tag verabreicht	verwendete Weichkapseln pro Tag	verwendete Weichkapseln gesamt	Kosten [€]
Kosten während der Erhaltungstherapie im 1. Behandlungsjahr					
189	3,5 mg	300 mg	2 x 100 mg 2 x 50 mg	378 à 100 mg 378 à 50 mg	378 x 3,56 = 1.345,68 378 x 1,86 = 703,08 Summe: 2.048,76
161	3 mg	250 mg	2 x 100 mg 2 x 25 mg	322 à 100 mg 322 à 25 mg	322 x 3,56 = 1.146,32 322 x 0,97 = 312,34 Summe: 1.458,66
133	2,5 mg	220 mg	2 x 100 mg 2 x 10 mg	266 à 100 mg 266 à 10 mg	266 x 3,56 = 946,96 266 x 0,44 = 117,04 Summe: 1.064,00
Jahrestherapiekosten im 1. Behandlungsjahr					
Gesamtsumme für eine Dosis von 3,5 mg/kg/Tag (obere Spanne)					Titration: 2.010,96 Erhaltungstherapie: 2.048,76 Summe: 4.059,72
Gesamtsumme für eine Dosis von 3 mg/kg/Tag (mittlere Spanne)					Titration: 2.264,64 Erhaltungstherapie: 1.458,66 Summe: 3.723,30
Gesamtsumme für eine Dosis von 2,5 mg/kg/Tag (untere Spanne)					Titration: 2.488,64 Erhaltungstherapie: 1.064,00 Summe: 3.552,64

Zur Berechnung der Kosten während der Erhaltungstherapie wurde die verwendete Anzahl Weichkapseln pro Tag mit der Anzahl der Tage, an denen die jeweilige Dosis eingenommen wurde, multipliziert. Die verwendete Gesamtanzahl an Weichkapseln wurde danach mit dem jeweiligen Preis pro Weichkapseln multipliziert. Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient für das erste Behandlungsjahr von Ciclosporin wurden die Kosten der Titrationsphase und der Erhaltungstherapie summiert.

Tabelle 3-52: Jahrestherapiekosten für das zweite Behandlungsjahr mit Ciclosporin

Tage im Behandlungsjahr	Dosis/kg/Tag	Gesamtdosis pro Tag verabreicht	verwendete Weichkapseln pro Tag	verwendete Weichkapseln gesamt	Kosten
365	3,5 mg (obere Spanne)	300 mg	2 x 100 mg 2 x 50 mg	730 à 100 mg 730 à 50 mg	730 x 3,56 = 2.598,80 730 x 1,86 = 1.357,80 Summe: 3.956,60 €
365	3 mg (mittlere Dosis)	250 mg	2 x 10 mg 2 x 25 mg	730 à 100 mg 730 à 25 mg	730 x 3,56 = 2.598,80 730 x 0,97 = 708,10 Summe: 3.306,90 €
365	2,5 mg (untere Spanne)	220 mg	2 x 100 mg 2 x 10 mg	730 à 100 mg 730 à 10 mg	730 x 3,56 = 2.598,80 730 x 0,44 = 321,20 Summe: 2.920,00 €

Im zweiten Behandlungsjahr wurden die Dosierungen der Erhaltungstherapie weiter geführt. Zur Berechnung der Kosten im zweiten Behandlungsjahr wurde die verwendete Anzahl Weichkapseln pro Tag mit 365 Tagen multipliziert. Die verwendete Gesamtanzahl an Weichkapseln wurde danach mit dem jeweiligen Preis pro Weichkapseln multipliziert.

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für eine Methotrexat-Therapie mit Tabletten

Tabelle 3-53: Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr während der Titrationsphase im 1. Behandlungsjahr – Therapie mit Tabletten

Woche	Dosis [mg]/Woche (Spanne)	mittlere Dosis		untere Spanne		obere Spanne	
		Dosis (mg)	Kosten [€]	Dosis [mg]	Kosten [€]	Dosis [mg]	Kosten [€]
1	5	1 x 5	1 x 0,76 = 0,76	1 x 5	1 x 0,76 = 0,76	1 x 5	1 x 0,76 = 0,76
2	7,5	1 x 7,5	1 x 1,00 = 1,00	1 x 7,5	1 x 1,00 = 1,00	1 x 7,5	1 x 1,00 = 1,00
3	10 (5-15)	1 x 10	1 x 1,24 = 1,24	1 x 5	1 x 0,76 = 0,76	1 x 15	1 x 1,73 = 1,73
4	15 (5-22,5)	1 x 15	1 x 1,73 = 1,73	1 x 5	1 x 0,76 = 0,76	2 x 10 + 1 x 2,5	(2 x 1,24) + (1 x 0,52) = 3,00
5	17,5 (5-30)	1 x 10 + 1 x 7,5	(1 x 1,24) + (1 x 1,00) = 2,24	1 x 5	1 x 0,76 = 0,76	2 x 15	2 x 1,73 = 3,46

Woche	Dosis [mg]/ Woche (Spanne)	mittlere Dosis		untere Spanne		obere Spanne	
		Dosis (mg)	Kosten [€]	Dosis [mg]	Kosten [€]	Dosis [mg]	Kosten [€]
6	15 (5-22,5)	1 x 15	1 x 1,73 = 1,73	1 x 5	1 x 0,76 = 0,76	2 x 10 + 1 x 2,5	(2 x 1,24) + (1 x 0,52) = 3,00
Summe			8,70		4,80		12,95

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient während der Titration im ersten Behandlungsjahr von Methotrexat wurde die verwendete Anzahl an Tabletten pro Dosisschritt mit dem jeweiligen Preis pro Tablette multipliziert. Die Darreichungsform der jeweiligen Dosierungen wurde in Abschnitt 3.3.1 hergeleitet. Die Kosten der jeweiligen Dosisschritte wurden zu einer Gesamtsumme summiert.

Tabelle 3-54: Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr für Methotrexat – Therapie mit Tabletten

Wochen	Kosten für die mittlere Dosis 15 mg/W in €	Kosten für 5 mg/W (untere Spanne) in €	Kosten für 22,5 mg/W ^a (obere Spanne) in €
im 1. Behandlungsjahr			
6 (1-6)	8,27 (Titration)	4,49 (Titration)	12,31 (Titration)
46 (7-52)	(1 x 1,73) x 46 W = 79,58	(1 x 0,76) x 46 W = 34,96	((2 x 1,24) x 46 W = 114,08 und (1 x 0,52) x 46 W = 23,92) 114,08 + 23,92 = 138,00
Summe	8,70 + 79,58 = 88,28	4,80 + 34,96 = 39,76	12,95 + 138,00 = 150,95
in den Folgejahren			
52 (1-52)	(1 x 1,73) x 52 W = 89,96	(1 x 0,76) x 52 W = 39,52	((2 x 1,24) x 52 W = 128,96 und (1 x 0,52) x 52 W = 27,04) 128,96 + 27,04 = 156,00
a: Die Dosierung 22,5 mg/W wird als 2 x 10 mg + 1 x 2,5 mg verabreicht. W: Woche			

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient im ersten Behandlungsjahr von Methotrexat wurden zunächst die Kosten während der Erhaltungstherapie im ersten Behandlungsjahr berechnet. Dazu wurden die Tablettenpreise pro Dosis mit der Wochenanzahl der Therapiedauer multipliziert. Die Kosten der Erhaltungstherapie wurden mit den Kosten der Titrationsphase zu einer Gesamtsumme addiert. Zur Berechnung der Arzneimittelkosten in den Folgejahren wurden die Tablettenpreise pro Dosis ebenfalls mit der Wochenanzahl der Therapiedauer multipliziert.

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für eine Methotrexat-Therapie mit Fertigspritzen

Tabelle 3-55: Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr während der Titrationsphase im 1. Behandlungsjahr – Therapie mit Fertigspritzen

Woche	Dosis [mg]/ Woche (Spanne)	mittlere Dosis		untere Spanne		obere Spanne	
		Dosis (mg)	Kosten [€]	Dosis [mg]	Kosten [€]	Dosis [mg]	Kosten [€]
1	7,5	1 x 7,5	1 x 7,93 = 7,93	1 x 7,5	1 x 7,93 = 7,93	1 x 7,5	1 x 7,93 = 7,93
2	7,5	1 x 7,5	1 x 7,93 = 7,93	1 x 7,5	1 x 7,93 = 7,93	1 x 7,5	1 x 7,93 = 7,93
3	12,5 (7,5-15)	1 x 12, 5	1 x 19,19 = 19,19	1 x 7,5	1 x 7,93 = 7,93	1 x 15	1 x 13,94 = 13,94
4	15 (7,5-22,5)	1 x 15	1 x 13,94 = 13,94	1 x 7,5	1 x 7,93 = 7,93	1 x 22,5	1 x 27,22 = 27,22
5	17,5 (7,5-30)	1 x 20	1 x 22,33 = 22,33	1 x 7,5	1 x 7,93 = 7,93	1 x 30	1 x 39,70 = 39,70
6	15 (7,5-22,5)	1 x 15	1 x 13,94 = 13,94	1 x 7,5	1 x 7,93 = 7,93	1 x 22,5	1 x 27,22 = 27,22
Summe			85,26		47,58		123,94

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient während der Titration im ersten Behandlungsjahr von Methotrexat wurde die verwendete Anzahl an Fertigspritzen pro Dosisschritt mit dem jeweiligen Preis pro Fertigspritze multipliziert. Die Darreichungsform der jeweiligen Dosierungen wurde in Abschnitt 3.3.1 hergeleitet. Die Kosten der jeweiligen Dosisschritte wurden zu einer Gesamtsumme summiert.

Tabelle 3-56: Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr für Methotrexat – Therapie mit Fertigspritzen

Wochen	Kosten für die mittlere Dosis 15 mg/W in €	Kosten für 7,5 mg/W (untere Spanne) in €	Kosten für 22,5 mg/W (obere Spanne) in €
im 1. Behandlungsjahr			
6 (1-6)	85,26 (Titration)	47,58 (Titration)	123,94 (Titration)
46 (7-52)	(1 x 13,94) x 46 W = 641,24	(1 x 7,93) x 46 W = 364,78	(1 x 27,22) x 46 W = 1.252,12
Summe	85,26 + 641,24 = 726,50	47,58 + 364,78 = 412,36	123,94 + 1.252,12 = 1.376,06
in den Folgejahren			
52 (1-52)	(1 x 13,94) x 52 W = 724,88	(1 x 7,93) x 52 W = 412,36	(1 x 27,22) x 52 W = 1.415,44

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient im ersten Behandlungsjahr von Methotrexat wurden zunächst die Kosten während der Erhaltungstherapie im ersten Behandlungsjahr berechnet. Dazu wurden die Fertigspritzenpreise pro Dosis mit der Wochenanzahl der Therapiedauer multipliziert. Die Kosten der Erhaltungstherapie wurden mit den Kosten der Titrationsphase zu einer Gesamtsumme addiert. Zur Berechnung der Arzneimittelkosten in den Folgejahren wurden die Fertigspritzenpreise pro Dosis ebenfalls mit der Wochenanzahl der Therapiedauer multipliziert.

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für die Phototherapien

Tabelle 3-57: Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr für die Phototherapien

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Behandlungstag		Kosten pro Behandlungszyklus [€]	Kosten pro Jahr [€]
	Kosten von Methoxsalen pro Behandlung [€]	Kosten der Bestrahlung pro Behandlung [€]		
Balneophototherapie ^a (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine [®] Lsg. + UV-A)	40,88		MW: 40,88 x 4 Anwend x 5 W = 817,60 untere Spanne: 40,88 x 3 Anwend x 4 W = 490,56 obere Spanne: 40,88 x 4 Anwend x 6 W = 981,12	MW: 817,60 x 2 Zyklen = 1.635,20 untere Spanne: 490,56 x 2 Zyklen = 981,12 obere Spanne: 981,12 x 2 Zyklen = 1.962,24
orale PUVA (Meladinine [®] Tbl. + UV-A)	5 Tbl. x 0,9 = 4,80	9,25	(Kosten pro Behandlung: 4,80 + 9,25 = 14,05) MW: 14,05 x 4 Anwend x 5 W = 281,00 untere Spanne: 14,05 x 4 Anwend x 4 W = 224,80 obere Spanne: 14,05 x 4 Anwend x 6 W = 337,20	MW: 281,00 x 2 Zyklen = 562 untere Spanne: 224,80 x 2 Zyklen = 449,60 obere Spanne: 337,20 x 2 Zyklen = 674,40
NB UV-B	wird nicht verwendet	5,65	MW: 5,65 x 4 Anwend x 5 W = 113,00 untere Spanne: 5,65 x 3 Anwend x 4 W = 67,80 obere Spanne: 5,65 x 4 Anwend x 6 W = 135,60	MW: 113,00 x 2 Zyklen = 226 untere Spanne: 67,80 x 2 Zyklen = 135,60 obere Spanne: 135,60 x 2 Zyklen = 271,20
<p>a: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.</p> <p>Anwend: Anwendungen MW: Mittelwert Tbl.: Tabletten</p>				

Zur Berechnung der Kosten pro Patient und Jahr der jeweiligen Phototherapien wurden zunächst die Kosten pro Behandlungszyklus berechnet. Dazu wurden die Kosten pro Behandlungstag mit der wöchentlichen Anzahl der Anwendungen und der wöchentlichen Behandlungsdauer multipliziert. Danach wurden die Kosten pro Behandlungszyklus mit der Anzahl der Zyklen pro Jahr multipliziert (Tabelle 3-57).

Für die Balneo-PUVA wurde mit den Kostenangaben (40,88 € pro Behandlungstag) der Gebührenordnungsposition 10350 gerechnet. Die Position enthält alle Kosten, einschließlich der Kosten für die Mittel zur Herstellung der lichtsensibilisierenden Lösung für die Bade-PUVA und Sprechstundenbedarf. Daher wurden keine Kosten für Methoxsalen (Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3 %) berücksichtigt (31).

Für die Bestrahlungskosten der oralen PUVA wurde mit den Kostenangaben der Gebührenordnungspositionen 30430 und 30431 gerechnet. Zur Berechnung der Gesamtkosten pro Behandlungstag wurden diese mit den Kosten von Methoxsalen (Meladinine® 10 mg Tabletten) addiert.

Für die Schmalspektrum UV-B-Therapie (NB UV-B) wurde mit den Kostenangaben der Gebührenordnungsposition 30430 gerechnet. Da es sich hier ausschließlich um eine Phototherapie und nicht um eine Photochemotherapie handelt, wurden keine weiteren Arzneimittelkosten berücksichtigt.

Subpopulation B

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Adalimumab

Tabelle 3-58: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient für Adalimumab

Wirkstoff	Packungs- inhalt (Anzahl Fertigspritzen oder -pens) ^a	Preis der Packung [€]	Preis pro Fertigspritze oder -pen [€]	benötigte Anzahl Fertigspritzen oder – pens/Jahr ^b	Arzneimittel- kosten pro Jahr und Patient [€]
Adalimumab (1.Behandlungsjahr)	6 x 40 mg	4.934,11	822,35	27,1	27,1 x 822,35 = 22.285,69
Adalimumab (Folgejahr)	6 x 40 mg	4.934,11	822,35	26,1	26,1 x 822,35 = 21.463,34

a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-41). Die Preisangaben werden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.

b: Die Angaben zur benötigten Anzahl an Fertigspritzen oder -pens pro Jahr wurden aus den Dosierungsschemata und der Anzahl an Behandlungstagen aus Abschnitt 3.3.1 hergeleitet.

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von Adalimumab wurde zunächst der Preis pro Fertigspritze oder -pen berechnet (Preis der Packung dividiert durch den Packungsinhalt). Zur Berechnung der Kosten wurde der Preis pro Fertigspritze oder -pen und mit der benötigten Anzahl an Fertigspritzen oder -pens pro Jahr multipliziert. Die Preisangaben wurden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Infliximab

Tabelle 3-59: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von Infliximab

Wirkstoff	Packungs- inhalt [mg] ^a	Durch- schnitts- gewicht der Pati- enten [kg] ^b	Preis der Packung [€]	benötigte Anzahl Packungen pro Behandlung	benötigte Anzahl Packungen/ Jahr	Arzneimittel- kosten pro Jahr und Patient [€]
Infliximab (1. Behand- lungsjahr)	500	85,5	4.357,70	(5mg/kg x 85,5 kg) /500 mg = 0,855 Es wird eine Packung benötigt ^c .	1 x 7,8 = 7,8	7,8 x 4.357,70 = 33.990,06
Infliximab (Folgejahr)	500	85,5	4.357,70	(5mg/kg x 85,5 kg) /500 mg = 0,855 Es wird eine Packung benötigt ^c .	1 x 7 = 7	7 x 4.357,70 = 30.503,90

a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-41).

b: Es wurde das berechnete Durchschnittsgewicht aus Abschnitt 3.3.1 verwendet.

c: Für ein Körpergewicht von 85,5 kg wird eine Mindestmenge von 0,855 Packungen pro Behandlung benötigt. Da der verbleibende Rest im weiteren Therapieverlauf nicht weiter verwendet werden kann, muss ein Verwurf berücksichtigt werden, sodass pro Behandlung eine gesamte Packung benötigt wird.

Da die Dosierung von Infliximab gewichtsspezifisch ist, wurden die Arzneimittelkosten basierend auf einem Durchschnittsgewicht von 85,5 kg berechnet (Tabelle 3-19). Zur Berechnung der Kosten wurde der Preis der wirtschaftlichsten Packung berücksichtigt und mit der benötigten Anzahl an Packungen pro Jahr multipliziert. Für ein Körpergewicht von 85,5 kg wird eine Mindestmenge von 0,855 Packungen pro Behandlung benötigt. Da der verbleibende Rest im weiteren Therapieverlauf nicht weiter verwendet werden kann, muss ein Verwurf berücksichtigt werden, sodass pro Behandlung eine gesamte Packung benötigt wird.

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Ustekinumab

Tabelle 3-60: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Ustekinumab

Wirkstoff	Packungs- inhalt (Anzahl Fertigspritzen oder -pens) ^a	Preis der Packung [€]	Preis pro Fertigspritze oder -pen [€]	benötigte Anzahl Fertigspritzen oder – pens/Jahr ^b	Arzneimittel- kosten pro Jahr und Patient [€]
Ustekinumab (1. Behandlungsjahr)	1 x 45 mg bzw. 1 x 90 mg	4.736,14	4.736,14	5,0	5,0 x 4.736,11 = 23.680,55
Ustekinumab (Folgejahr)	1 x 45 mg bzw. 1 x 90 mg	4.736,14	4.736,14	4,4	4,4 x 4.736,11 = 20.838,88

a: Es wird mit der wirtschaftlichsten Packung gerechnet (siehe Erläuterungen zu Tabelle 3-41). Die Preisangaben werden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.

b: Die Angaben zur benötigten Anzahl an Fertigspritzen oder -pens pro Jahr wurden aus den Dosierungsschemata und der Anzahl an Behandlungstagen aus Tabelle 3-14 hergeleitet.

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von Ustekinumab wurde zunächst der Preis pro Fertigspritze oder -pen berechnet (Preis der Packung dividiert durch den Packungsinhalt). Zur Berechnung der Kosten wurde der Preis pro Fertigspritze oder -pen mit der benötigten Anzahl an Fertigspritzen oder -pens pro Jahr multipliziert. Die Preisangaben wurden bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.

Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr und für die jeweiligen Gesamtpopulationen

Jahrestherapiekosten von Secukinumab (zu bewertendes Arzneimittel)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient des zu bewertenden Arzneimittels wurden die Arzneimittelkosten mit den zusätzlich notwendigen GKV-Kosten (Zusatzkosten) aus Tabelle 3-47 summiert. Die Berechnungen erfolgten getrennt für das erste Behandlungsjahr und die Folgejahre. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten, die der GKV insgesamt entstehen, wurden die Kosten pro Patient mit der jeweiligen Patientenanzahl (Populationsgröße) multipliziert. Für Secukinumab wurden die Jahrestherapiekosten für die gesamte Zielpopulation (96.061 Patienten) und für die jeweiligen Subpopulationen (A = 72.622 Patienten und B = 23.535 Patienten) berechnet, sodass die Jahrestherapiekosten von Secukinumab sowohl mit zweckmäßigen Vergleichstherapien aus Subpopulation A als auch aus Subpopulation B verglichen werden können (Tabelle 3-61). Die Summe von Subpopulation A und B entspricht nicht exakt den Patienten in der Zielpopulation, da bei der Herleitung der Patientenzahlen mit gerundeten Nachkommastellen gerechnet wurde.

Da nur 0,3 % der Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, auch tatsächlich mit Biologika behandelt werden, ist davon auszugehen, dass die berechneten Kosten um ein Vielfaches überschätzt sind (34). Zudem stehen den Ärzten in der Praxis die seit mehreren Jahren geläufigen Biologika Etanercept, Infliximab, Adalimumab und Ustekinumab als direkte Konkurrenzprodukte zur Verfügung (siehe Angaben zu Versorgungsanteilen Abschnitt 3.3.6).

Tabelle 3-61: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel Secukinumab (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab (Cosentyx®)	Zielpopulation	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 150 mg x 3 x 2 Fertigspritzen oder -pens: 1. Behandlungsjahr: AK: 26.977,96 ZK: keine Summe: 26.977,96	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 150 mg x 3 x 2 Fertigspritzen oder -pens: 1. Behandlungsjahr: AK: 2.591.529.815,56 ZK: keine Summe: 2.591.529.815,56

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
		Folgejahr: AK: 21.439,44 ZK: keine Summe: 21.439,44	Folgejahr: AK: 2.059.494.045,84 ZK: keine Summe: 2.059.494.045,84
Secukinumab (Cosentyx [®])	Subpopulation A	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 150 mg x 3 x 2 Fertigspritzen oder -pens: 1. Behandlungsjahr: AK: 26.977,96 ZK: keine Summe: 26.977,96 Folgejahr: AK: 21.439,44 ZK: keine Summe: 21.439,44	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 150 mg x 3 x 2 Fertigspritzen oder -pens: 1. Behandlungsjahr: AK: 1.959.193.411,12 ZK: keine Summe: 1.959.193.411,12 Folgejahr: AK: 1.556.975.011,68 ZK: keine Summe: 1.556.975.011,68
Secukinumab (Cosentyx [®])	Subpopulation B	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 150 mg x 3 x 2 Fertigspritzen oder -pens: 1. Behandlungsjahr: AK: 26.977,96 ZK: keine Summe: 26.977,96 Folgejahr: AK: 21.439,44 ZK: keine Summe: 21.439,44	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 150 mg x 3 x 2 Fertigspritzen oder -pens: 1. Behandlungsjahr: AK: 634.926.288,60 ZK: keine Summe: 634.926.288,60 Folgejahr: AK: 504.577.220,40 ZK: keine Summe: 504.577.220,40
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3 Tabelle 3-10 sowie Abschnitt 3.2.5 Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen (Subpopulation A bzw. B) vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>AK: Arzneimittelkosten ZK: Zusatzkosten (Beinhalten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden sollen.)</p>			

Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden die Arzneimittelkosten mit den zusätzlich notwendigen GKV-Kosten (Zusatzkosten) aus Tabelle 3-47 summiert. Die Berechnungen erfolgten getrennt für das erste Behandlungsjahr und die Folgejahre. Die Kosten für das letzte Behandlungsjahr oder GKV-Leistungen, die nach der Therapie erbracht werden, wurden nicht berücksichtigt, da das Therapieende ungewiss war. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten, die der GKV insgesamt entstehen, wurden die Kosten pro Patient mit der jeweiligen Patientenanzahl (Populationsgröße) multipliziert. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien aus Subpopulation A (Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat und Phototherapien) wurden die Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Patientenanzahl in Subpopulation A (72.622 Patienten) multipliziert, da die genannten Therapien aufgrund von Therapieversagen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht für Patienten der Subpopulation B verordnet werden. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien aus Subpopulation B (Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab) wurden die Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Patientenanzahl in Subpopulation B (23.535 Patienten) multipliziert, da die genannten Therapien nur für diese Subpopulation zugelassen sind. Für Patienten beider Subpopulationen wird zudem ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht (Tabelle 3-62).

Zu den Kosten der beschriebenen Phototherapien kommen laut S3-Leitlinie auch weitere indirekte Kosten hinzu, wie z. B. häufige Fahrten zum Arzt, die in der Berechnung nicht berücksichtigt werden können. Aufgrund der häufigen Arztbesuche ist bei Berufstätigen zudem davon auszugehen, dass die Durchführung der Phototherapien in der Realität nur schwer umzusetzen ist.

Neben den beschriebenen Monotherapien können die zweckmäßigen Vergleichstherapien auch in Kombination mit anderen Therapien, wie z. B. topischen Therapien, verordnet werden. Diese werden in den Fachinformationen bzw. der S3-Leitlinie aber nicht empfohlen. Aufgrund der Vielzahl der unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten werden die Kosten nicht dargestellt, es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die beschriebenen Kosten dadurch steigen können.

Da nur ein Teil der Patienten mit den jeweiligen Therapien behandelt wird, ist davon auszugehen, dass die berechneten Kosten um ein Vielfaches überschätzt sind (siehe Angaben zu Versorgungsanteilen, Abschnitt 3.3.6).

Tabelle 3-62 Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßigen Vergleichstherapien (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien der Subpopulation A			
Fumarsäureester (Fumaderm® initial und Fumaderm®)	Zielpopulation	Arzneimittelkosten auf Basis der Packungen 40 Tbl. Fumaderm® initial und 200 Tbl. Fumaderm®: Mittelwert: 1. Behandlungsjahr: AK: 3.042,53 ZK: 125,65 Summe: 3.168,18	Arzneimittelkosten auf Basis der Packungen 40 Tbl. Fumaderm® initial und 200 Tbl. Fumaderm®: Mittelwert: 1. Behandlungsjahr: AK: 220.954.613,66 ZK: 9.124.954,30 Summe: 230.079.567,96
		Folgejahr: AK: 2.989,35 ZK: 108,15 Summe: 3.097,50	Folgejahr: AK: 217.092.575,70 ZK: 7.854.069,30 Summe: 224.946.645,00
		untere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AK: 2.272,67 ZK: 125,65 Summe: 2.398,32	untere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AK: 165.045.840,74 ZK: 9.124.954,30 Summe: 174.170.795,04
		Folgejahr: AK: 1.992,90 ZK: 108,15 Summe: 2.101,05	Folgejahr: AK: 144.728.383,80 ZK: 7.854.069,30 Summe: 152.582.453,10
		obere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AK: 3.803,50 ZK: 125,65 Summe: 3.929,15	obere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AK: 276.217.777,00 ZK: 9.124.954,30 Summe: 285.342.731,30
		Folgejahr: AK: 3.985,80 ZK: 108,15 Summe: 4.093,95	Folgejahr: AK: 289.456.767,60 ZK: 7.854.069,30 Summe: 297.310.836,90

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ciclosporin (Immunosporin® und Sandimmun Optoral® Weichkapseln)	Zielpopulation	Mittelwert: 1. Behandlungsjahr: AK: 3.723,30 ZK: 53,98 Summe: 3.777,28 2. Behandlungsjahr: AK: 3.306,90 ZK: 49,98 Summe: 3.356,88	Mittelwert: 1. Behandlungsjahr: AK: 270.393.492,60 ZK: 3.920.135,56 Summe: 274.313.628,16 2. Behandlungsjahr: AK: 240.153.691,80 ZK: 3.629.647,56 Summe: 243.783.339,36
		untere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AK: 3.552,64 ZK: 53,98 Summe: 3.606,62 2. Behandlungsjahr: AK: 2.920,00 ZK: 49,98 Summe: 2.969,98	untere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AK: 257.999.822,08 ZK: 3.920.135,56 Summe: 261.919.957,64 2. Behandlungsjahr: AK: 212.056.240,00 ZK: 3.629.647,56 Summe: 215.685.887,56
		obere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AK: 4.059,72 ZK: 53,98 Summe: 4.113,70 2. Behandlungsjahr: AK: 3.956,60 ZK: 49,98 Summe: 4.006,58	obere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AK: 294.824.985,84 ZK: 3.920.135,56 Summe: 298.745.121,40 2. Behandlungsjahr: AK: 287.336.205,20 ZK: 3.629.647,56 Summe: 290.965.852,76

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Methotrexat (MTX HEXAL [®] Tabletten)	Zielpopulation	Mittelwert 1. Behandlungsjahr: AZ: 88,28 ZK: 288,63 Summe: 376,91 Folgejahre: AK: 89,96 ZK: 221,04 Summe: 311,00	Mittelwert 1. Behandlungsjahr: AZ: 6.411.070,16 ZK: 20.960.887,86 Summe: 27.371.958,02 Folgejahre: AK: 6.533.075,12 ZK: 16.052.366,88 Summe: 22.585.442,00
		untere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 39,76 ZK: 288,63 Summe: 328,39 Folgejahre: AK: 39,52 ZK: 221,04 Summe: 260,56	untere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 2.887.450,72 ZK: 20.960.887,86 Summe: 23.848.338,58 Folgejahre: AK: 2.870.021,44 ZK: 16.052.366,88 Summe: 18.922.388,32
		obere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 150,95 ZK: 288,63 Summe: 439,58 Folgejahre: AK: 156,00 ZK: 221,04 Summe: 377,04	obere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 10.962.290,90 ZK: 20.960.887,86 Summe: 31.923.178,76 Folgejahre: AK: 11.329.032,00 ZK: 16.052.366,88 Summe: 27.381.398,88

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Methotrexat (MTX HEXAL [®] und METEX [®] Fertigspritzen)	Zielpopulation	Mittelwert: 1. Behandlungsjahr: AZ: 726,50 ZK: 155,07 Summe: 881,57 Folgejahre: AK: 724,88 ZK: 62,48 Summe: 787,36	Mittelwert: 1. Behandlungsjahr: AZ: 52.759.883,00 ZK: 11.261.493,54 Summe: 64.021.376,54 Folgejahre: AK: 52.642.235,36 ZK: 4.537.422,56 Summe: 57.179.657,92
		untere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 412,36 ZK: 155,07 Summe: 567,43 Folgejahre: AK: 412,36 ZK: 62,48 Summe: 474,84	untere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 29.946.407,92 ZK: 11.261.493,54 Summe: 41.207.901,46 Folgejahre: AK: 29.946.407,92 ZK: 4.537.422,56 Summe: 34.483.830,48
		obere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 1.376,06 ZK: 155,07 Summe: 1.531,13 Folgejahre: AK: 1.415,44 ZK: 62,48 Summe: 1.477,92	obere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 99.932.229,32 ZK: 11.261.493,54 Summe: 111.193.722,86 Folgejahre: AK: 102.792.083,68 ZK: 4.537.422,56 Summe: 107.329.506,24

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Balneophototherapie ^b (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine [®] Lsg. + UV-A)	Zielpopulation	Mittelwert: 1. Behandlungsjahr: AZ: 1.635,20 ZK: 43,96 Summe: 1.679,16 Folgejahre: AZ: 1.635,20 ZK: 21,98 Summe: 1.657,18	Mittelwert: 1. Behandlungsjahr: AZ: 118.751.494,40 ZK: 3.192.463,12 Summe: 121.943.957,52 Folgejahre: AZ: 118.751.494,40 ZK: 1.596.231,56 Summe: 120.347.725,96
		untere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 981,12 ZK: 43,96 Summe: 1.025,08 Folgejahre: AZ: 981,12 ZK: 21,98 Summe: 1.003,10	untere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 71.250.896,64 ZK: 3.192.463,12 Summe: 74.443.359,76 Folgejahre: AZ: 71.250.896,64 ZK: 1.596.231,56 Summe: 72.847.128,20
		obere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 1.962,24 ZK: 43,96 Summe: 2.006,20 Folgejahre: AZ: 1.962,24 ZK: 21,98 Summe: 1.984,22	obere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 142.501.793,28 ZK: 3.192.463,12 Summe: 145.694.256,40 Folgejahre: AZ: 142.501.793,28 ZK: 1.596.231,56 Summe: 144.098.024,84

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
orale PUVA (Meladinine® Tbl. + UV-A)	Zielpopulation	Mittelwert: 1. Behandlungsjahr: AZ: 562,00 ZK: 220,31 Summe: 782,31 Folgejahre: AZ: 562,00 ZK: 180,38 Summe: 742,38	Mittelwert: 1. Behandlungsjahr: AZ:40.813.564,00 ZK: 15.999.352,82 Summe: 56.812.916,82 Folgejahre: AZ: 40.813.564,00 ZK: 13.099.556,36 Summe: 53.913.120,36
		untere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ:449,60 ZK: 220,31 Summe: 669,91 Folgejahre: AZ: 449,60 ZK: 180,38 Summe: 629,98	untere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 32.650.851,20 ZK: 15.999.352,82 Summe: 48.650.204,02 Folgejahre: AZ: 32.650.851,20 ZK: 13.099.556,36 Summe: 45.750.407,56
		obere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 674,40 ZK: 220,31 Summe: 894,71 Folgejahre: AZ: 674,40 ZK: 180,38 Summe: 854,78	obere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 48.976.276,80 ZK: 15.999.352,82 Summe: 64.975.629,62 Folgejahre: AZ: 48.976.276,80 ZK: 13.099.556,36 Summe: 62.075.833,16

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
NB UV-B	Zielpopulation	Mittelwert: 1. Behandlungsjahr: AZ: 226,00 ZK: 43,96 Summe: 269,96 Folgejahre: AZ: 226,00 ZK: 21,98 Summe: 247,98	Mittelwert: 1. Behandlungsjahr: AZ: 16.412.572,00 ZK: 3.192.463,12 Summe: 19.605.035,12 Folgejahre: AZ: 16.412.572,00 ZK: 1.596.231,56 Summe: 18.008.803,56
		untere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 135,60 ZK: 43,96 Summe: 179,56 Folgejahre: AZ: 135,60 ZK: 21,98 Summe: 157,58	untere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 9.847.543,20 ZK: 3.192.463,12 Summe: 13.040.006,32 Folgejahre: AZ: 9.847.543,20 ZK: 1.596.231,56 Summe: 11.443.774,76
		obere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 271,20 ZK: 43,96 Summe: 315,16 Folgejahre: AZ: 271,20 ZK: 21,98 Summe: 293,18	obere Spanne: 1. Behandlungsjahr: AZ: 19.695.086,40 ZK: 3.192.463,12 Summe: 22.887.549,52 Folgejahre: AZ: 19.695.086,40 ZK: 1.596.231,56 Summe: 21.291.317,96

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Subpopulation B			
Adalimumab (Humira [®])	Zielpopulation	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 40 mg x 6 Fertigspritze n oder –pens: 1. Behandlungsjahr: AK: 22.285,69 ZK: 145,03 Summe: 22.430,72 Folgejahr: AK: 21.463,34 ZK: 30,26 Summe: 21.493,60	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 40 mg x 6 Fertigspritzen oder –pens: 1. Behandlungsjahr: AK: 524.493.714,15 ZK: 3.413.281,05 Summe: 527.906.995,20 Folgejahr: AK: 505.139.706,90 ZK: 712,169,10 Summe: 505.851.876,00
Infliximab (Remicade [®])	Zielpopulation	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 5 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: 1. Behandlungsjahr: AK: 33.990,06 ZK: 1.084,82 Summe: 35.074,88 Folgejahr: AK: 30.503,90 ZK: 894,39 Summe: 31.398,29	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 5 x 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: 1. Behandlungsjahr: AK: 799.956.062,10 ZK: 25.531.238,70 Summe: 825.487.300,80 Folgejahr: AK: 717.909.286,50 ZK: 21.049.468,65 Summe: 738.958.755,15

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ustekinumab (Stelara [®])	Zielpopulation	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 45 mg bzw. 90 mg x 1 Fertig- spritze: 1. Behandlungsjahr: AK: 23.680,55 ZK: 32,02 Summe: 23.712,57 Folgejahr: AK: 20.838,88 ZK: 26,03 Summe: 20.864,91	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 45 mg bzw. 90 mg x 1 Fertig- spritze: 1. Behandlungsjahr: AK: 557.321.744,25 ZK: 753.590,70 Summe: 558.075.334,95 Folgejahr: AK: 490.443.040,80 ZK: 612.616,05 Summe: 491.055.656,85
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3 Tabelle 3-10 sowie Abschnitt 3.2.5 Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.</p> <p>AK: Arzneimittelkosten ZK: Zusatzkosten (Beinhalten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden sollen.) Tbl.: Tablette</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Für die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen wird auf die Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 Bezug genommen.

Die geschätzte Anzahl von der GKV zu versorgender Patienten innerhalb des Anwendungsgebietes, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, wurde in Abschnitt 3.2.4 mit 96.061 Plaque-Psoriasis-Patienten (Spanne: 27.848 bis 171.666) errechnet. Diese teilen sich in Subpopulation A (72.622 Patienten; Spanne: 19.800 bis 137.333) und Subpopulation B (23.535 Patienten; Spanne: 5.570 bis 49.611) auf.

In einer Novartis-internen Schätzung basierend auf dem Produktprofil im Vergleich zu analogen Produkten (Biologika), wurde die mittelfristige Erwartung an den Versorgungsanteil unter bestmöglicher Abschätzung zukünftiger Entwicklungen für die ersten fünf Jahre nach Markteinführung extrapoliert. Der zu erwartende Versorgungsanteil für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb der Subpopulation A wird dabei auf ca. 0,35 % und in der Subpopulation B auf 25,9 % nach fünf Jahren geschätzt.

Bei einem Versorgungsanteil von ca. 0,35 % innerhalb der Subpopulation A wäre demnach von rund 254 Patienten (Spanne: 69 bis 480 Patienten) in der GKV auszugehen, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets behandelt werden.

Bei einem Versorgungsanteil von ca. 25,9 % innerhalb der Subpopulation B wäre demnach von rund 6.095 Patienten (Spanne: 1.442 bis 12.849 Patienten) in der GKV auszugehen, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets behandelt werden.

Gründe für den zu erwartenden Versorgungsanteil sind die folgenden: eine Befragung von niedergelassenen Dermatologen ergab eine Unterversorgung der Patienten mit systemischen Therapien, was auf Unsicherheiten bei der Verordnung systemischer Medikamente zurückzuführen ist (1). Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass neben Secukinumab auch die anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien als Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Deswegen ist davon auszugehen, dass die Anzahl der in der Realität in den Subpopulationen A und B behandelten Patienten mit Secukinumab wesentlich kleiner ist als die Zielpopulation.

In Subpopulation A ist zudem ein Spektrum an seit mehr als 20 Jahren (Phototherapien sogar mehr als 50 Jahre) etablierten Therapien verfügbar, mit denen die Ärzte schon lange Erfahrung haben. Daher ist mittelfristig von einer geringen Marktdurchdringung (erwarteter Versorgungsanteil von 0,35 %) in dieser Population auszugehen. Zudem zeigte eine Querschnittsstudie, dass Dermatologen die Verordnung von Biologika-Therapien aufgrund der hohen Kosten häufig vermeiden (35).

Für die Subpopulation B stehen den Ärzten aus der Praxis die seit mehreren Jahren geläufigen Biologika Etanercept (seit 2004), Infliximab (seit 2005), Adalimumab (seit 2007) und Ustekinumab (seit 2009) als direkte Konkurrenzprodukte zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zur Verfügung. Für Ustekinumab wird fünf Jahre nach Markteinführung ein Marktanteil von ca. 28 % beobachtet (36). Daher wird für Secukinumab in Subpopulation B in fünf Jahren ein ähnlicher Versorgungsanteil erwartet (erwarteter Versorgungsanteil von 25,9 %).

Patientengruppen mit Kontraindikation

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

Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor, sodass eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation nicht vorgenommen werden kann.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Secukinumab im Versorgungsalltag existieren nicht.

Daher wurden die Abbruchdaten aus den klinischen Phase-III-Studien FIXTURE und ERASURE als Näherung dargestellt. Zusätzlich zu den in diesen Studien berichteten Therapieabbrüchen von 11,3 % und 12,2 % sind in der Praxis Abbrüche aufgrund eines fehlenden Ansprechens zu erwarten.

Da eine Übertragung dieser Daten auf den realen Versorgungsalltag zur Abschätzung der Therapieabbrüche nicht möglich ist, werden diese Daten in den Berechnungen nicht weiter berücksichtigt.

Patientenpräferenz

Bei einer Befragung von Plaque-Psoriasis-Patienten zu patientenrelevanten Therapiezielen und -nutzen mittels Patient Benefit Index waren die zwei wichtigsten Punkte „von allen Hautveränderungen geheilt zu sein“ (ziemlich bzw. sehr wichtig für 90,3 % der Patienten) und „eine schnellere Verbesserung der Haut zu erfahren“ (ziemlich bzw. sehr wichtig für 87,6 % der Patienten) (33, 34). Ergebnisse der FIXTURE-Studie zeigen, dass 54,2 % Patienten bei einer Therapie mit Secukinumab bereits nach drei Monaten (Woche 12) fast vollständige Symptombefreiheit (PASI 90 Response) erlangten (2). Diese Ergebnisse werden auch von der CAIN457A2317-Studie unterstützt, in der 57,4 % der Patienten eine PASI 90 Response zu Woche 16 zeigten (siehe Modul 4). Zudem zeigte Secukinumab in der Studie eine sehr schnelle Wirksamkeit (Zeit bis zum Erreichen einer PASI 90 Response nach zwei Wochen). Es kann somit von einer Präferenz der Patienten für Secukinumab ausgegangen werden.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung mit konventionell systemischen Therapien und Biologika erfolgt sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich.

Obwohl es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, wird auch angesichts der üblichen Symptomatik davon ausgegangen, dass die Behandlung überwiegend ambulant erfolgt.

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

Die Therapiekosten für den Abschnitt 3.3.4 wurden für alle Patienten berechnet, die voraussichtlich mit Secukinumab behandelt werden. Da jedoch aufgrund der Verfügbarkeit weiterer etablierter Therapien, insbesondere der Biologika, davon auszugehen ist, dass nur ein Teil dieser Patienten mit Secukinumab behandelt wird, sind die in Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten wesentlich höher als in der Versorgungsrealität zu erwarten.

Auf Basis des geschätzten Anteils von Secukinumab-Patienten an den erwarteten behandelten Patienten wird mittelfristig (in den nächsten drei bis fünf Jahren) die folgende Entwicklung der Jahrestherapiekosten für Secukinumab erwartet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die höheren Kosten einer Secukinumab-Therapie, die im ersten Behandlungsjahr entstehen, im Laufe der langen Behandlungszeit relativieren, da die Kosten in den Folgejahren wesentlich geringer sind.

Tabelle 3-63: Erwartete Jahrestherapiekosten für die GKV für die Secukinumab-Patientenanzahl

Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt für die erwartete Secukinumab-Patientenanzahl in 5 Jahren
für Subpopulation A: 1. Behandlungsjahr: Summe: 1.959.193.411,12 € Folgejahre: Summe: 1.556.975.011,68 €	0,35 % der gesamten Jahrestherapiekosten: 1. Behandlungsjahr: Summe: 6.857.176,94 € Folgejahre: Summe: 5.449.412,54 €
für Subpopulation B: 1. Behandlungsjahr: Summe: 634.926.288,60 € Folgejahre: Summe: 504.577.220,40 €	25,9 % der gesamten Jahrestherapiekosten: 1. Behandlungsjahr: Summe: 164.445.908,75 € Folgejahre: Summe: 130.685.500,08 €
Zielpopulation: 1. Behandlungsjahr: Summe: 2.591.529.815,56 € Folgejahre: Summe: 2.059.494.045,84 €	1. Behandlungsjahr: Summe Subpopulation A + Summe Subpopulation B: 171.303.085,69 € Folgejahre: Summe Subpopulation A + Summe Subpopulation B: 136.134.912,62 €
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zur Berechnung der Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt = 96.061. Anzahl der GKV-Patienten in Subpopulation A = 72.622 und Anzahl der GKV-Patienten in Subpopulation B = 23.535 (Tabelle 3-10). Die Summe von Subpopulation A und B entspricht nicht exakt der Patienten in der Zielpopulation, da bei der Herleitung der Patientenzahlen mit gerundeten Nachkommastellen gerechnet wurde.	

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zu den Dosierungsschemata in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 basieren auf Informationen aus den Fachinformationen der Substanzen oder der S3-Leitlinie. Die Verbrauchsangaben wurden der ATC-Klassifikation aus der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland für das Jahr 2015 entnommen (21).

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten (Abschnitte 3.3.3 bis 3.3.5) sind die Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe online (Abrufdatum: 20.05.2015). Zudem wurden die gesetzlich geforderten Rabatte berücksichtigt, um die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten zu berechnen.

Annahmen zur Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils für Secukinumab in der Zielindikation beruhen auf Novartis-internen Annahmen und Marktforschungsdaten.

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. Nast AB, W.-H.; Mrowietz,U.; Ockenfels,H.-M.; Philipp,S.; Reich,K.; Rosenbach,T.; Sammain, A.; Schlaeger,M.; Sebastian,M.; Sterry,W.; Streit,V.; Augustin,M.; Erdmann,R.; Klaus,J.; Koza,J.; Müller,S.; Orzechowski,H.-D.; Rosumeck,S.; Schmid-Ott,G.; Weberschock,T.; Rzany,B. . Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. 2011.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® (Stand: 01/2015). 2015.
3. Novartis Pharma GmbH. Kalkulation der Injektionen von Cosentyx®, Stelara®, Remicade® und Humira®. 2015.
4. Biogen idec GmbH. Fachinformation Fumaderm® initial und Fumaderm® (Stand: 09/2013). 2013.
5. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Sandimmun® Optoral Weichkapseln (Stand: 09/2011). 2011.
6. Mylan dura GmbH. Fachinformation Ciclosporin dura® Weichkapseln (Stand: 02/2014). 2014.
7. Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bellia G, Chimenti S, Colombo D, et al. Consensus on the use of cyclosporine in dermatological practice. Italian Consensus Conference. Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia. 2014;149(5):607-25.
8. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2014;12(1):48-57.
9. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten (Stand:07/2014). 2014.
10. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® 25 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze (Stand: 07/2012). 2012.
11. Medac GmbH. Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze (Stand: 10/2014). 2014.
12. Galderma Laboratorium GmbH. Fachinformation Meladinine® Lösungskonzentrat 0,3% (Stand: 01/2007). 2007.
13. Ochsendorf F. Licht- und Strahlentherapie - Dermatologische Therapie mit UV-A, UV-B, hochdosiertem UV-A1 und PUVA.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Balneophototherapie - Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses". Bundesanzeiger2008. p. 1950.
15. Galderma Laboratorium GmbH. Fachinformation Meladinine® 10 mg Tabletten (Stand: 05/2008). 2008.
16. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Archives of dermatological research. 2011;303(1):1-10.
17. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand: 09/2013). 2013.
18. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 06/2013). 2013.
19. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Stelara® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02/2014). 2014.
20. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. The New England journal of medicine. 2014;371(4):326-38.
21. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2015.
22. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 25 mg Fertigspritze (Stand: 01/2014). 2014.
23. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Immunosporin® Weichkapseln (Stand: 09/2011). 2011.
24. Lauer-Fischer. WEBAPO® InfoSystem LAUER-taxe Kompetenz Online. 2015 [Zuletzt aktualisiert 20.05.2015; abgerufen am]; Abrufbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
25. GKV-Spitzenverband. Festbetragarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. 2015.
26. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft - Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. 2011.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Hilfsmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung. 2014.
28. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apotherverband e.V. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). 2009.

29. REHADAT-Hilfsmittel. Schutzbrillen für die Lichttherapie. 2015 [Zuletzt aktualisiert 21.04.2015; abgerufen am]; Abrufbar unter: http://www.rehadat-hilfsmittel.de/de/medizin-therapie/lichttherapie/schutzbrillen_lichttherapie/index.html.
30. HRI & Elsevier HA für Novartis. Analyse der Versorgung von Versicherten mit Psoriasis – eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von GKV-Routinedaten (Ergebnistabellen). 2013.
31. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 2015.
32. Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Kruger K. [Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases]. Pneumologie. 2009;63:329-34. Empfehlungen für das Tuberkulosescreening vor Gabe von TNF-alpha-Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen.
33. von Usslar K. Entwicklung der Items für den Fragebogen "Patient Benefit Index 2.0" zu patientenrelevanten Therapiezielen und -nutzen. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg. Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen. 2012.
34. Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke M. Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. 2014.
35. Nast A, Mrowietz U, Kragballe K, de Jong EM, Puig L, Reich K, et al. Barriers to the prescription of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis--a multinational cross-sectional study. Archives of dermatological research. 2013;305(10):899-907.
36. IMS[®] Disease Analyzer Data. Patientenanteile von Biological-Therapien bei Psoriasis in dermatologischen Praxen. 2015

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 Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation (Stand: 01/2015) von Cosentyx[®] entnommen (1).

Anforderungen an die Diagnostik

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

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

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

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Cosentyx[®] ist im Kühlschrank bei 2°C bis 8°C originalverpackt und lichtgeschützt zu lagern und darf nicht eingefroren werden. Die Fertigspritze bzw. der Fertigpen sind 18 Monate haltbar. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

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

Cosentyx[®] ist als subkutane Injektion anzuwenden. Wenn möglich sollte die Injektion nicht in betroffene Hautpartien durchgeführt werden.

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

Patienten können sich die Injektionen mit der Fertigspritze oder dem Fertigpen selbst verabreichen, wenn sie von ihrem Arzt, medizinischem Fachpersonal oder ihrem Apotheker ausreichend geschult wurden und der Arzt eine Selbstinjektion für angebracht hält. Anweisungen zur Verabreichung einer Injektion durch den Patienten sind in der Gebrauchsinformation aufgeführt.

Patienten, die eine Dosis ausgelassen haben, sollten die nächste Cosentyx[®]-Dosis so bald wie möglich injizieren und den Zeitpunkt der weiteren Injektionen mit ihrem behandelnden Arzt besprechen.

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, die in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Cosentyx[®] genannt werden.

Eine klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose).

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Infektionen

Cosentyx[®] kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx[®] Infektionen beobachtet. Dabei handelte es sich überwiegend um leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege, z. B. Nasopharyngitis. Ein Absetzen der Behandlung war nicht erforderlich.

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

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte sollte Cosentyx[®] mit Vorsicht angewendet werden.

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

Liegt die Diagnose einer aktiven Tuberkulose vor, sollte Cosentyx[®] nicht verabreicht werden. Bei Vorliegen einer latenten Tuberkulose ist vor Beginn einer Behandlung mit Cosentyx[®] eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.

Morbus Crohn

Die Verschreibung von Cosentyx® bei Patienten mit Morbus Crohn sollte vorsichtig erfolgen, da in klinischen Studien sowohl unter Cosentyx® als auch unter Placebo Exazerbationen des Morbus Crohn beobachtet wurden, die in einigen Fällen schwerwiegend waren. Patienten, die mit Cosentyx® behandelt werden und an Morbus Crohn leiden, sollten engmaschig überwacht werden.

Hypersensitivitätsreaktionen

Bei anaphylaktischen oder schwerwiegenden allergischen Reaktionen sollte die Behandlung mit Cosentyx® sofort abgebrochen werden und eine geeignete Therapie initiiert werden.

Weiterhin sind bei der Anwendung von Cosentyx® folgende Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten

Die Kappe der Cosentyx®-Fertigspritze bzw. des Fertigpens enthalten ein Latex-Derivat und die Sicherheit bei der Anwendung bei Latex-sensitiven Patienten wurde in keiner Studie untersucht.

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

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Es liegen keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre) ist keine generelle Dosisanpassung erforderlich.

Cosentyx® wurde bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Es können daher keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

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

Zur Anwendung von Cosentyx® bei schwangeren Frauen gibt es keine ausreichenden Daten. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cosentyx® in der Schwangerschaft vermieden werden.

Ein Risiko durch die Verabreichung von Cosentyx® während des Stillens kann für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der Möglichkeit von unerwünschten Reaktionen bei gestillten Kindern, muss die Entscheidung, ob das Stillen während und bis zu 20 Wochen nach der Behandlung eingestellt wird oder die Cosentyx®-Therapie abgebrochen wird, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Cosentyx®-Therapie für die Frau getroffen werden.

Ein Effekt von Cosentyx® auf die menschliche Fruchtbarkeit wurde nicht untersucht.

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Im Falle einer Überdosierung werden eine engmaschige Überwachung des Patienten bezüglich unerwünschter Reaktionen oder Effekte und die Einleitung einer geeigneten symptomatischen Therapie empfohlen.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Während einer Behandlung mit Cosentyx® sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden.

Ein klinisch relevanter Effekt auf CYP450-Substrate mit engem therapeutischem Index, bei denen die Dosis individuell angepasst wird, kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Initiierung einer Cosentyx®-Therapie bei Patienten, die mit derartigen Arzneimitteln behandelt werden, sollte ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.

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, der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Patientenpopulation.

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.

Verschreibungspflichtig.

Cosentyx® ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis erfahren ist.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein 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.

Für Cosentyx® liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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

Nicht zutreffend, da für Cosentyx® kein Annex IV des EPAR vorliegt.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU Safety Risk Management Plan beschrieben (2).

Spezifische Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Cosentyx® in Bezug auf die im RMP genannten Sicherheitsaspekte sind in die Fachinformation aufzunehmen (Abschnitt 3.4.1). Die relevanten Abschnitte sind in Tabelle 3-64 aufgeführt.

Tabelle 3-64: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>Bei den meisten Infektionen handelte es sich um nicht-schwerwiegende und leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege wie Nasopharyngitis, die kein Absetzen der Behandlung erforderten. Es wurde eine Zunahme von mukosalen oder kutanen Candidosen verzeichnet, was in Einklang mit dem Wirkmechanismus steht, doch handelte es sich um leichte bis mittelschwere, nicht-schwerwiegende Fälle, die auf eine Standardbehandlung ansprachen und kein Absetzen der Behandlung erforderten. Schwerwiegende Infektionen traten bei 0,14 % der Patienten unter Cosentyx® und bei 0,3 % der Patienten unter Placebo auf (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Über die gesamte Behandlungsphase hinweg (insgesamt 3.430 mit Cosentyx® behandelte Patienten, die meisten von ihnen über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen) wurde bei 47,5 % der Patienten unter Cosentyx® über Infektionen berichtet (0,9 pro Patientenbeobachtungsjahr). Schwerwiegende Infektionen traten bei 1,2 % der Patienten unter Cosentyx® auf (0,015 pro Patientenbeobachtungsjahr).</p>
Neutropenie	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Neutropenie wurde mit Secukinumab häufiger beobachtet als mit Placebo, aber die meisten Fälle waren mild, vorübergehend und reversibel. Eine Neutropenie <math><1,0-0,5 \times 10^9/l</math> (CTCAE Grad 3) wurde bei 18 von 3.430 (0,5 %) Patienten unter Secukinumab berichtet, in 15 von 18 Fällen ohne Dosis-Abhängigkeit und zeitlichen Zusammenhang zu Infektionen. Es gab keine Berichte von schwereren Neutropenie-Fällen. In den übrigen 3 Fällen wurden nicht schwerwiegende Infektionen berichtet, die erwartungsgemäß auf Standardversorgung ansprachen und kein Absetzen von Cosentyx® erforderten.</p>
Hypersensitivität	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen</p> <p>Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung</p> <p><u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u></p> <p>Falls es zu anaphylaktischen oder sonstigen schwerwiegenden allergischen Reaktionen kommt, sollte die Behandlung mit Cosentyx® sofort beendet und geeignete Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen <u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u></p> <p>In klinischen Studien wurden Urtikaria sowie ein Fall einer anaphylaktischen Reaktion gegen Cosentyx® beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.4).</p>
Wichtige potenzielle Risiken		
Maligne und unspezifizierte Tumore	Für Patienten mit einer Secukinumab-Behandlung sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich. Standard of care Maßnahmen sind adäquat	keine Angaben
Major Adverse Cardiac Events	Für Patienten mit einer Secukinumab-Behandlung sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich. Standard of care Maßnahmen sind adäquat	keine Angaben
Immunogenität	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen <u>Immunogenität</u></p> <p>Bei weniger als 1 % der mit Cosentyx® behandelten Patienten ist es über einen Behandlungszeitraum von bis zu 52 Wochen zur Entwicklung von Antikörpern gegen Secukinumab gekommen. Bei etwa der Hälfte der unter Behandlung aufgetretenen Antikörper gegen den Wirkstoff handelte es sich um neutralisierende Antikörper. Dies ging jedoch nicht mit einem Wirkungsverlust oder pharmakokinetischen Anomalien einher.</p>
Morbus Crohn	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung <u>Morbus Crohn</u></p> <p>Die Verschreibung von Cosentyx® bei Patienten mit Morbus Crohn sollte vorsichtig erfolgen, da in klinischen Studien sowohl unter Cosentyx® als auch unter Placebo Exazerbationen des Morbus Crohn beobachtet wurden, die in einigen Fällen schwerwiegend waren. Patienten, die mit Cosentyx® behandelt werden und an Morbus Crohn leiden, sollten engmaschig überwacht werden.</p>
Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Interaktionen mit Lebendimpfstoffen	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung</p> <p><u>Impfungen</u></p> <p>Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Cosentyx® angewendet werden.</p> <p>Patienten unter Behandlung mit Cosentyx® können gleichzeitig mit inaktivierten Impfstoffen oder Totimpfstoffen geimpft werden. In einer Studie war nach Meningokokken-Impfung und Impfung mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff ein ähnlicher Anteil von mit 150 mg Secukinumab bzw. mit Placebo behandelten gesunden Probanden in der Lage, eine angemessene Immunantwort in Form eines mindestens vierfachen Anstiegs der Antikörpertiter gegen die Meningokokken- und Influenza-Impfstoffe aufzubauen. Die Daten deuten darauf hin, dass Cosentyx® die humorale Immunantwort auf die Meningokokken- bzw. Influenza-Impfstoffe nicht unterdrückt.</p> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p>Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Cosentyx® angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).</p>
Wichtige fehlende Informationen		
Fetale Exposition in utero	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	<p>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Secukinumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cosentyx® in der Schwangerschaft vermieden werden.</p>
Langzeit-Sicherheitsdaten	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig. Routine-Risikominimierung (Standard of care für die Zielpopulation) ist ausreichend	keine Angaben

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Langzeit-Wirksamkeitsdaten	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig. Routine-Risikominimierung (Standard of care für die Zielpopulation) ist ausreichend	keine Angaben
Anwendung in pädiatrischen Patienten	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich	4.1 Anwendungsgebiete Cosentyx® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Patienten mit schwerer eingeschränkter Leberfunktion	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben
Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben
Patienten mit schweren Herzkrankheiten oder unkontrolliertem Bluthochdruck	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben

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

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

Bei allen oben genannten Risiken werden Routinepharmakovigilanzaktivitäten durchgeführt. Diese Aktivitäten von Novartis beinhalten die regelmäßige Überprüfung von Spontanberichten und Fallberichten, regelmäßige Erstellung von Berichten für die Gesundheitsbehörden, regelmäßige automatisierte Suche nach bestimmten Ereignissen und Veränderungen hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad, formale Überprüfung des Sicherheitsprofils des Medikaments, Auswertung relevanter Literatur und Information aus externen Quellen – auch externen Sicherheitsdatenbanken – zu Wettbewerberprodukten oder Klasseneffekten und Auswertung relevanter epidemiologischer Erkenntnisse.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.4 wurden die aktuelle Fachinformation zu Cosentyx[®] (Stand: 01/2015) (1), der EU Risk-Management-Plan (Stand: 11/2014) (2) und der EPAR inklusive Annex I und IIb verwendet (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® (Stand: 01/2015). 2015.
2. Novartis Europharm Limited. Secukinumab - AIN457A - EU Safety Risk Management Plan. 2014.
3. European Medicines Agency. EPAR - Cosentyx®. 2014.