

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bimekizumab (Bimzelx®)

UCB Pharma GmbH

Modul 3A

*Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer
Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen
systemischen Therapie nicht für eine konventionelle
Therapie infrage kommen*

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

Stand: 26.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	67
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	71
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	80
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	85
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	86
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	88
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	88
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	94
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	98
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	99
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	100
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	101

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
Tabelle 3-2: Kriterien zur Einteilung der Psoriasis in Schweregrade	17
Tabelle 3-3: Angewandte Arzneimittel und Therapien in der Psoriasis-Behandlung in Deutschland.....	22
Tabelle 3-4: Prävalenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland nach Alter bzw. Geschlecht basierend auf dem Bevölkerungsstand am Stichtag 31.12.2019.....	39
Tabelle 3-5: Inzidenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland nach Alter bzw. Geschlecht basierend auf dem Bevölkerungsstand am Stichtag 31.12.2019	41
Tabelle 3-6: Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland für die Jahre 2016-2026	43
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Teilanwendungsgebiet A) in Deutschland im Jahr 2019	49
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	52
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	78
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	79
Tabelle 3-17: Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und Jahr).....	80
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	82
Tabelle 3-19: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	95
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	100

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathologie der Psoriasis.....	18
Abbildung 3-2: Immunpathogenese der Psoriasis.....	19
Abbildung 3-3: Behandlungsschema der chronischen Psoriasis.....	25
Abbildung 3-4: Wirkmechanismus von Bimekizumab.....	30
Abbildung 3-5: PASI 90 Ansprechen und das Erreichen eines IGA 0 oder 1 über 56 Studienwochen (BE SURE)	32
Abbildung 3-6: Schematische Darstellung des Aufgriffs der Plaque-Psoriasis-Prävalenz.....	37
Abbildung 3-7: Schematische Darstellung des Aufgriffs der Plaque-Psoriasis-Inzidenz.....	38
Abbildung 3-8: Anzahl der inzidenten Plaque-Psoriasis-Patienten je Altersgruppe.....	42
Abbildung 3-9: Schematische Darstellung der Schritte zur Herleitung der Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet A.....	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
BCG	Bacillus-Calmette-Guérin
BSA	Body Surface Area
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CFP-10	Culture filtered protein 10
CYP450	Cytochrom P450
d. h.	das heißt
DDC	Dermale dendritische Zellen (dermal dendritic cells)
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DLQI	Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen (Dermatology Life Quality Index)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECM	Extrazelluläre Matrix (extracellular matrix)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)
EPAR	European Public Assessment Report
ESAT-6	Early secreted antigenic target 6 kDa protein
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification

Abkürzung	Bedeutung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
HAP	Herstellerabgabepreis
HBV	Hepatitis-B-Virus
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IFN	Interferon
IGA	Investigator's Global Assessment
IGES	Institut für Gesundheits- und Sozialforschung
IL	Interleukin
ILC	Lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems (innate lymphoid cells)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
iNKT	Invariante natürliche Killer-T-Zellen
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KGF	Wachstumsfaktor der Keratinozyten (keratinocyte growth factor)
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (marketing authorisation holder)
MAIT	Mukosa-assoziierte invariante T-Zellen
mg	Milligramm
mmol	Millimol
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (messenger ribonucleic acid)
MTX	Methotrexat
MwSt.	Mehrwertsteuer
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid (nitric oxide)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASI	Psoriasis Area and Severity Index

Abkürzung	Bedeutung
pDC	Plasmazytoide Dendritische Zellen (plasmacytoid dendritic cells)
PDE-4	Phosphodiesterase-4
PsA	Psoriasis-Arthritis
PSO	Psoriasis
PUVA	Psoralen mit Ultraviolett A-Licht
Q4W	alle vier Wochen
Q8W	alle acht Wochen
RMP	Risk-Management-Plan
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen
TB	Tuberkulose
TGF β	Transforming Growth Factor β
T _H 17	T-Helferzellen 17
TNF α	Tumornekrosefaktor- α
TOMESA	Totes Meer Salz
u. a.	unter anderem
UV-A/B	Ultraviolett A/B
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
zbAM	zu bewertendes Arzneimittel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Bimekizumab (Bimzelx®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen (1).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Anwendungsgebiet (AWG) in zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt und folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) benannt:

Tabelle 3-1: Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kodierung	Teilanwendungsgebiet	Vom G-BA festgelegte zVT	Von UCB ausgewählte zVT
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab	Adalimumab und Secukinumab
B	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Risankizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab	Adalimumab und Secukinumab
Im vorliegenden Modul 3A erfolgen die Angaben für Teilanwendungsgebiet A. Die Angaben zu Teilanwendungsgebiet B finden sich in Modul 3B.			

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein initiales Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat am 13.07.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-076) (2). Im weiteren zeitlichen Verlauf erfolgte eine Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse durch den G-BA nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO). Dies führte zu Änderungen der Definitionen der Teilanwendungsgebiete sowie der Wirkstoffe der zVT. In einem zweiten Beratungsgespräch am 01.10.2020 (Beratungsanforderung 2020-B-203) hat der G-BA die in Tabelle 3-1 aufgeführten Teilanwendungsgebiete definiert und die angegebene zVT benannt (3).

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

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 zum AWG des Wirkstoffs Bimekizumab wurden der Fachinformation entnommen (1).

Die Angaben zu den Teilanwendungsgebieten und Wirkstoffen der zVT wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 01.10.2020 (Beratungsanforderung 2020-B-203) entnommen (3).

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. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx[®] (Stand 08/2021). 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-076, Bimekizumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-203, Bimekizumab (UCB4940) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis. 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschreibung der Erkrankung

Psoriasis ist eine systemische, chronisch-entzündliche Erkrankung, die sich primär an der Haut manifestiert (1). Betroffene Patienten sind häufig in ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt und leiden unter sozialer Ausgrenzung und Stigmatisierung, die sich aus den auffallenden Hauterscheinungen ergeben (2-7). Der chronische Charakter der Erkrankung, verbunden mit hohen Therapiekosten sowie beruflicher und sozialer Einschränkung, stellt eine starke sozio-ökonomische Belastung dar (8).

Abhängig vom klinischen Bild werden verschiedene Phänotypen der Psoriasis unterschieden, wobei die Plaque-Psoriasis (Synonym: Psoriasis vulgaris) mit 80 – 90 % aller Psoriasis-Erkrankungen die häufigste klinische Manifestation darstellt (1, 9-12). Da das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels ausschließlich diese Form der Psoriasis umfasst, beziehen sich die folgenden Beschreibungen, wenn nicht anders angegeben, auf die Plaque-Psoriasis. In den folgenden Abschnitten werden die Begriffe Psoriasis und Plaque-Psoriasis synonym verwendet.

Krankheitsverlauf und Symptomatik der Psoriasis

Die Psoriasis ist eine systemische Erkrankung, die vor allem durch ausgeprägte und deutlich sichtbare Hautsymptome charakterisiert ist (10-12). Bei starkem Kopfhautbefall ist ein Psoriasis-bedingter Haarausfall (Alopecia psoriatica) möglich (13). Neben der Hautsymptomatik können auch die Nägel betroffen sein. Zudem können weitere Komorbiditäten auftreten.

Der klinische Verlauf der Psoriasis ist nicht vorhersehbar, weil die Manifestationen zum einen zwischen einzelnen Patienten und zum anderen auch individuell im Verlauf der Erkrankung variieren: Die Psoriasis kann rezidivierend auftreten, sodass sich Phasen der Remission und Exazerbation abwechseln. Die einzelnen Schübe können im Hinblick auf die Symptomatik bei jedem Patienten unterschiedlich verlaufen (11, 12, 14).

Die dermatologischen Symptome zeigen sich durch klar abgegrenzte Hautläsionen (Plaques), die durch Rötung (Erythem), Schuppung (Desquamation) und Verdickung der Haut (Induration) charakterisiert sind (9). Die psoriatischen Plaques können auf der gesamten Haut einschließlich dem Genitalbereich und der Kopfhaut auftreten. Am häufigsten sind die Ellenbogen und Knie, aber auch die Handflächen und Fußsohlen und der lumbosakrale Bereich betroffen. Die Manifestation der Psoriasis an sensiblen Körperstellen wie Kopfhaut, Genitalbereich oder an den Handflächen und Fußsohlen stellt häufig eine emotionale Belastung dar und die betroffenen Patienten sind dementsprechend auch psychisch stark belastet (13). Die Größe der individuellen Plaques variiert von einzelnen kleinen Läsionen mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern bis hin zu großflächigen Arealen, die das gesamte Hautorgan betreffen können (1, 9, 15). Die Hautläsionen werden häufig von starkem Juckreiz, Schuppung und Schmerzen begleitet (14).

Neben der Haut sind bei ca. 40 – 50 % der Patienten in Deutschland die Finger- und Fußnägel von Psoriasis betroffen (16, 17). Typische Nagelveränderungen betreffen sowohl das Nagelbett als auch die Nagelmatrix und manifestieren sich beispielsweise in weißlichen, gelblichen oder bräunlichen Flecken, die auch als Ölflecken bezeichnet werden. Die Nägel können außerdem von punktförmigen Einsenkungen der Nagelplatte (Tüpfel- oder Grübchennägel), Blutungen des Nagelbetts, Rissen, Splitterung und Verdickung betroffen oder komplett zerstört sein (16, 18). Psoriasis-Patienten mit Nagelbeteiligung sind häufig schwerer erkrankt und ihre Lebensqualität ist durch die Erkrankung deutlich eingeschränkt (16).

Zu den typischen Komorbiditäten der Psoriasis zählen chronische autoimmunologisch-entzündliche Erkrankungen (z. B. Psoriasis-Arthritis (PsA), Uveitis, entzündliche Darmerkrankungen), metabolische Veränderungen (z. B. Fettstoffwechselstörungen, Diabetes und Adipositas), kardiovaskuläre Folgeerkrankungen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall und arterielle Hypertonie) und psychische Erkrankungen (z. B. Depression) (9, 19-22). Dabei kann der bei der Psoriasis auftretende systemische Entzündungsprozess mit der Entstehung der genannten Komorbiditäten assoziiert sein (23). Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Psoriasis-Patienten eine kürzere Lebenserwartung haben, was hauptsächlich auf eine höhere Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren (Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Insulinresistenz, Adipositas und Hypertonie) und damit verbundene kardiovaskuläre Ereignisse zurückgeführt werden kann (24). Eine besonders häufig auftretende Komorbidität stellt die PsA dar, die bei bis zu 30 % der Psoriasis-Patienten auftritt (17, 25).

Psoriasis-Patienten müssen aufgrund der vielfältigen Komorbiditäten häufig eine Vielzahl an Komedikationen zusätzlich zur Psoriasis-Therapie einnehmen (26). Dadurch bedingte Arzneimittelinteraktionen und -toxizitäten können Patienten zusätzlich stark belasten.

Psoriasis geht häufig mit einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität einher, die durch körperliche Beschwerden (z. B. Juckreiz, Schmerz und Schuppung), Stigmatisierung und psychosoziale Probleme entsteht. Faktoren wie der Schweregrad, das Alter, die Lokalisation der Plaques und Komorbiditäten determinieren, wie stark die Lebensqualität eingeschränkt ist (14, 27). Für viele Patienten stellt das Auftreten von Plaques an sichtbaren Stellen wie Kopf, Händen und Nägeln eine besondere Belastung dar (13, 28). Des Weiteren beeinflussen die Symptome Aspekte des alltäglichen Lebens wie die Kleiderwahl, Hobbies oder die sportliche Aktivität (29). Im Berufsleben haben Psoriasis-Patienten nicht selten Probleme, ein Beschäftigungsverhältnis zu finden. Die Erkrankung kann zu einer reduzierten Produktivität und mehr krankheitsbedingten Fehltagen führen (30, 31).

Psoriasis-Patienten meiden aufgrund des stigmatisierenden Charakters der Erkrankung häufig soziale Kontakte und zwischenmenschliche Beziehungen (4, 32). Vor allem Frauen, die von Psoriasis betroffen sind, haben infolge sichtbarer Plaques häufig ein vermindertes Selbstwertgefühl, was in vielen Fällen mit Aggression und Depression einhergeht (17, 33). Bei einer Manifestation im Genitalbereich sind sexuelle Probleme und die Angst vor einer intimen Beziehung häufige Folgen (34-36). Patienten, bei denen sich die Erkrankung bereits in einem frühen Alter manifestiert hat, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit sozial ausgegrenzt zu werden und Depressionen und Schlafstörungen zu entwickeln (37).

Insgesamt ist die Beeinträchtigung der Lebensqualität von Psoriasis-Patienten vergleichbar mit der von Patienten mit Krebserkrankungen, Diabetes, Arthritis, Depressionen oder kardiovaskulären Erkrankungen (21, 38).

Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere und der Beeinträchtigung der Lebensqualität: Die Lebensqualität nahm bei Patienten, die nach einer erfolgreichen Therapie nahezu erscheinungsfrei waren, erheblich zu. Dementsprechend sollte Symptomfreiheit das Therapieziel jeder neuen Psoriasis-Medikation sein (39).

Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) misst der Psoriasis eine besondere Bedeutung zu: In ihrer 67. Vollversammlung erklärte die WHO im Jahr 2014 die Psoriasis zu einer chronischen, nicht übertragbaren, schmerzhaften, entstellenden und behindernden Erkrankung, die für betroffene Patienten eine soziale und berufliche Stigmatisierung und Diskriminierung zur Folge hat. Alle Mitgliedsstaaten haben die besondere Belastung der Psoriasis-Patienten anerkannt und sich verpflichtet, ihre Bemühungen im Kampf gegen Stigmatisierung und soziale Ausgrenzung weiter voranzutreiben (14).

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Grundsätzlich kann eine Psoriasis in jedem Alter auftreten. Die Erkrankung manifestiert sich jedoch am häufigsten im Alter zwischen 15 und 30 Jahren (11). Einige Studien beschreiben aber auch zwei Altersgipfel – den ersten zwischen 16 und 22 Jahren und den zweiten zwischen 57 und 60 Jahren (12, 40, 41). In diesen Studien besteht ein Zusammenhang zwischen einem frühen Krankheitseintritt und einem schwereren Krankheitsverlauf (12, 40). Im Allgemeinen tritt Psoriasis bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf (9). Manche Studien zeigen jedoch, dass Psoriasis etwas häufiger bei Männern auftritt (42-49). Die Prävalenz ist außerdem abhängig von der geographischen Region und Ethnie. Während in Europa und den USA ca. 0,7 – 2,9 % der Bevölkerung an Psoriasis erkrankt sind, liegt der Anteil in Asien, Afrika, Indien und Lateinamerika meist unter 0,5 % (50-54). Neben Alter, Geschlecht und Ethnie scheint die genetische Disposition einen Einfluss auf den Zeitpunkt der Manifestation, auf die Schwere und auf den Verlauf der Erkrankung zu haben (55).

Diagnose und Einteilung nach Schweregraden

Die Diagnose der Psoriasis wird in der Regel durch einen Dermatologen gestellt. Hierzu werden die charakteristischen, pathologischen Hautveränderungen, insbesondere an Prädilektionsstellen (z. B. Streckseite von Ellbogen und Knie, Kopfhaut) betrachtet und häufig auch die Morphologie der Nägel beurteilt. Zusätzlich werden in der Anamnese erbliche Vorbelastung (Familienmitglieder mit Psoriasis), Stressbelastung im Alltag, weitere Erkrankungen und die Einnahme von Arzneimitteln abgefragt, um mögliche Ursachen der Psoriasis zu klären. Zur Sicherung der Diagnose wird häufig das „Auspitz-Phänomen“ überprüft. Hierbei wird mit einem Holzspatel die oberste Hornschicht eines psoriatischen Plaques abgekratzt, wodurch punktförmige Blutungen (blutiger Tau) sichtbar werden, die in dieser Form nur bei Psoriasis zu finden sind (56). Sollte anhand der Anamnese und der genannten Methode keine eindeutige Diagnose möglich sein, kann eine Biopsie mit histologischer Untersuchung durchgeführt werden (19).

Zur Beurteilung des Schweregrades einer vorliegenden Psoriasis wird in Deutschland die S3-Leitlinie „Therapie der Psoriasis vulgaris“ herangezogen. Diese beschreibt „die Bestimmung des Schweregrades als komplexes Unterfangen, bei dem viele klinische, aber auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität betreffende Aspekte berücksichtigt werden müssen“ (26).

Grundsätzlich werden die folgenden drei, etablierten Instrumente zur Feststellung des Schweregrades aufgeführt, mithilfe derer die Psoriasis in einer leichten und eine mittelschwere bis schwere Psoriasis unterteilt werden kann:

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI berücksichtigt die Ausprägung der Symptome Rötung (Erythem), Verdickung (Induration) und Schuppung (Desquamation) sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberflächen für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine. Der PASI wird als Score angegeben und kann Werte zwischen 0 (keine Symptome) und maximal 72 erreichen (Operationalisierung beschrieben in den Modulen 4A und 4B). In klinischen Studien wird die prozentuale Veränderung des PASI im Vergleich zum Ausgangswert erhoben. Ein PASI 75 Ansprechen steht beispielsweise für eine 75 %-ige Verbesserung der klinischen Hautsymptome. Laut S3-Leitlinie wird ein PASI 75 Ansprechen als minimales Therapieziel und somit als klinisch- und patientenrelevant angesehen. Aufgrund neuer hochwirksamer Therapieoptionen, die seit einigen Jahren zur Verfügung stehen, werden auch höhere Therapieziele wie das PASI 90 Ansprechen oder ein absoluter PASI < 3 als Therapieziele diskutiert (26).

Body Surface Area (BSA)

BSA ist eine einfache Angabe zum prozentualen Anteil der erkrankten Körperoberfläche. Die Lokalisation der psoriatischen Plaques und die Ausprägung von Rötung, Verdickung und Schuppung wird dabei nicht berücksichtigt. Zur vereinfachten Erhebung in der Praxis wird die Handinnenfläche des Patienten als Grundlage für die Berechnung der Körperoberfläche verwendet, da diese etwa ein Prozent der Körperoberfläche ausmacht (57).

Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen (Dermatology Life Quality Index, DLQI)

Der DLQI ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Die Patienten füllen insgesamt zehn Fragen zu den Domänen Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung aus. Der ausgefüllte Fragebogen kann Werte zwischen 0 und 30 annehmen, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten (58).

Einteilung in leichte Psoriasis und mittelschwere bis schwere Psoriasis

Die Kriterien zur Einteilung der Psoriasis in Schweregrade wurden in der aktuellen S3-Leitlinie wie folgt definiert und konsentiert (59):

Tabelle 3-2: Kriterien zur Einteilung der Psoriasis in Schweregrade

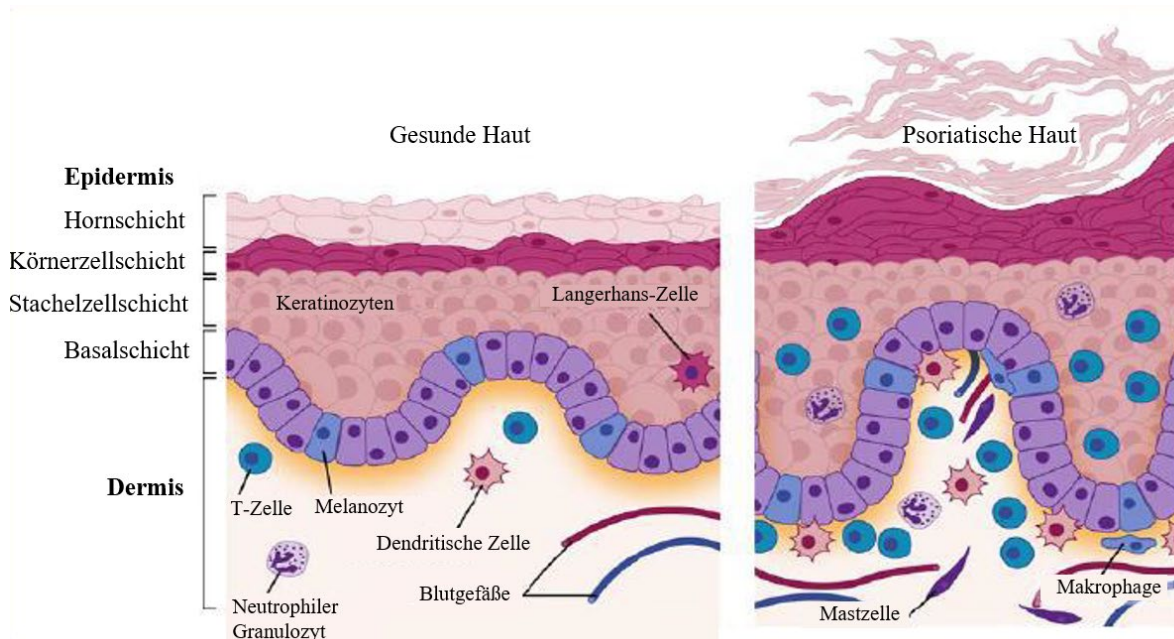
Schweregrad	Kombination von BSA, PASI, DLQI
Leicht	Die folgenden drei Bedingungen müssen erfüllt sein: BSA \leq 10 und PASI \leq 10 und DLQI \leq 10
Mittelschwer bis schwer	Mindestens einer der beiden BSA- und PASI-Werte muss bei > 10 liegen und der DLQI muss zusätzlich > 10 betragen: (BSA > 10 oder PASI > 10) und DLQI > 10 Beim Vorliegen folgender Kriterien erfolgt zudem ebenfalls eine Einordnung als mittelschwere bis schwere Psoriasis („Upgrade-Kriterien“): Ausgeprägte Erkrankung von sichtbaren Arealen, ausgeprägte Erkrankung der Kopfhaut, Erkrankung des Genitalbereichs, Erkrankung der Handflächen und Fußsohlen, Onycholyse oder Onychodystrophie von mindestens zwei Fingernägeln, Jucken und damit einhergehendes Kratzen, Vorliegen therapieresistenter Plaques (59).

In klinischen Studien gilt der PASI als Goldstandard zur Ermittlung des Schweregrades.

In einer Umfrage im Jahr 2015 gaben Dermatologen aus Europa und Nordamerika an, dass sie die Krankheitslast im Versorgungsalltag größtenteils auf Basis der Lokalisation und der Größe der Hautläsionen (52,9 %) bestimmen, gefolgt von psychischer Belastung (9 %) und Juckreiz (7 %). Durch die von den behandelnden Dermatologen selbst gesetzten Maßstäbe zur Beurteilung der Krankheitsschwere wurden ca. 20 % der Patienten mit einer schweren und jeweils ca. 40 % mit einer mittelschweren beziehungsweise leichten Psoriasis diagnostiziert (60).

Ursachen und Pathogenese

Psoriasis ist eine Autoimmunerkrankung, deren Ätiologie nicht vollständig geklärt ist. Bekannt ist, dass der Pathogenese fehlgesteuerte immunologische Prozesse zu Grunde liegen, an denen Zellen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems, sowie Zellen der Haut beteiligt sind (Abbildung 3-1) (61).



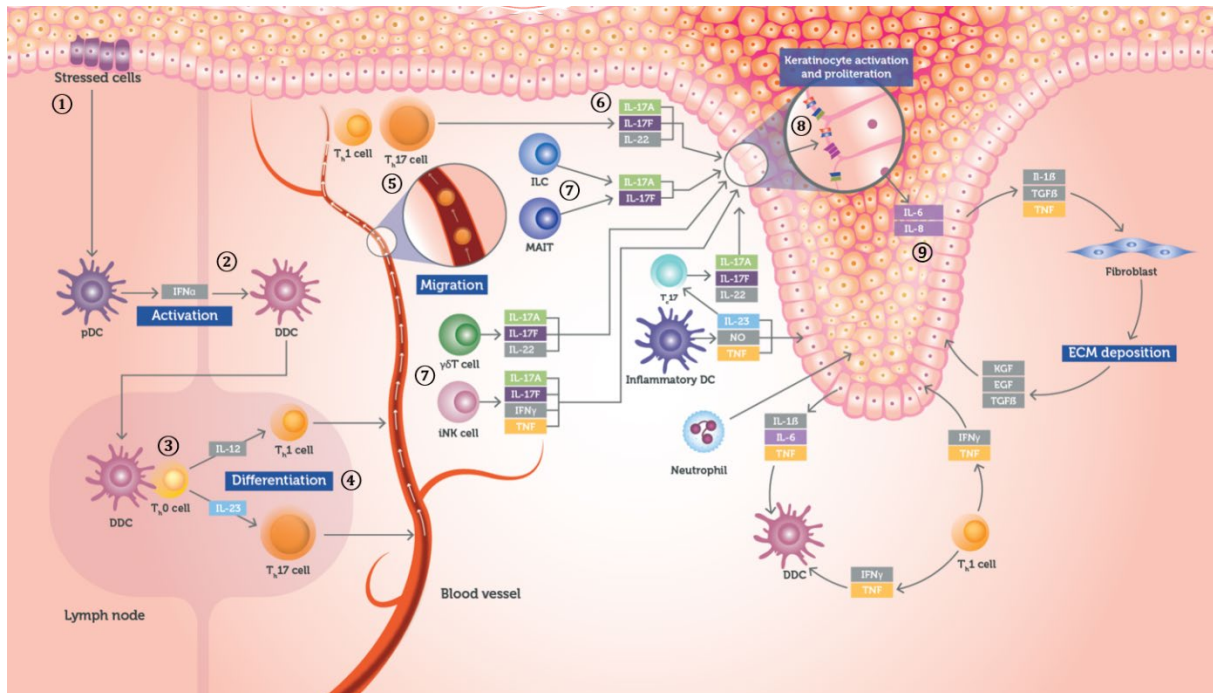
Quelle: modifiziert nach Crow, 2012 (41)

Abbildung 3-1: Pathologie der Psoriasis

Gesunde Haut (links) und psoriatische Hautläsionen (rechts)

Die pathologische Veränderung der Epidermis findet hauptsächlich in den Keratinozyten statt. Im Vergleich zur gesunden Haut sind psoriatische Hautläsionen durch eine Infiltration von Immunzellen, Hyperproliferation der Keratinozyten und eine verstärkte Vaskularisierung charakterisiert.

Immunpathogenese der Psoriasis



Quelle: modifiziert nach Nestle et al., 2009 (62)

Abbildung 3-2: Immunpathogenese der Psoriasis

Nach einem vereinfachten Modell zur Krankheitsentstehung (Abbildung 3-2) werden zu Beginn der Entzündungskaskade Zellen der oberen Hautschicht (Keratozyten) durch die unten genannten intrinsischen und extrinsischen Faktoren gereizt ①. Daraufhin werden plasmazytoide dendritische Zellen (plasmacytoid dendritic cells, pDC) aktiviert und ② sezernieren pro-inflammatorische Botenstoffe wie Interferone (IFN), Interleukine (IL) oder Tumornekrosefaktor (TNF)- α , welche wiederum aktivierend auf dermale dendritische Zellen (dermal dendritic cells, DDC) wirken. ③ Diese aktivierten Zellen wandern in die Lymphknoten ein, präsentieren hier Antigene auf ihrer Zelloberfläche an naive T-Zellen und sezernieren die pro-inflammatorischen Zytokine IL-12 und IL-23, wodurch die Aktivierung von **Zellen des adaptiven Immunsystems** eingeleitet wird: ④ Zum einen vermitteln die aktivierten dermalen dendritischen Zellen und die genannten Zytokine die Differenzierung von naiven T-Zellen zu T-Helferzellen (T_H1- und T_H17-Zellen), zum anderen vermitteln sie die Aktivierung zytotoxischer T-Zellen (63). ⑤ Die differenzierten Effektor-T-Zellen wandern ins Hautgewebe ein und erkennen dort körpereigene Zellstrukturen als fremd. ⑥ Außerdem sezernieren die Effektor-T-Zellen pro-inflammatorische Botenstoffe.

Eine besondere Bedeutung kommt dabei den pro-inflammatorischen „Zwillings-Zytokinen“ IL-17A und IL-17F zu. Während die Ausschüttung der beiden Zytokine durch T_H17-Zellen (Zellen des adaptiven Immunsystems) IL-23-abhängig erfolgt (62), ⑦ sezernieren verschiedene **Zellen des angeborenen Immunsystems** (lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems (innate lymphoid cells, ILC), Mukosa-assoziierte invariante T-Zellen (MAIT), invariante natürliche Killer-T-Zellen (iNKT) und $\gamma\delta$ T-Zellen) IL-17A und IL-17F unabhängig von IL-23 (64, 65). ⑧ IL-17A und IL-17F binden an die IL-17 Rezeptoren auf den hornbildenden **Zellen der Epidermis (Keratinozyten)** und bewirken dadurch sowohl eine Aktivierung als auch eine Hyperproliferation der Keratinozyten. Die Hyperproliferation führt zu einer fehlgesteuerten Differenzierung, die zur Entstehung der typischen erhabenen und schuppigen Hautläsionen (Plaques) führt. ⑨ Außerdem bewirkt die Aktivierung die Produktion antimikrobieller Peptide und pro-inflammatorischer Zytokine/Chemokine.

Diese pro-inflammatorischen Mediatoren induzieren eine verstärkte Vaskularisierung der betroffenen Hautregion, was zur typischen Rötung (Erythem) der psoriatischen Läsionen führt. Des Weiteren bewirken sie, dass weitere Immunzellen, wie neutrophile Granulozyten, in das entzündete Gewebe einwandern. Darüber hinaus wirken sie rückkoppelnd auf die Zellen des Immunsystems, was schließlich zu einer verstärkten und chronifizierten Immunantwort führt.

Die pro-inflammatorischen Zytokine IL-17A und IL-17F stellen somit eine wichtige Verbindung zwischen dem Immunsystem und den pathologischen Veränderungen der Keratinozyten dar. Die Spiegel der Zytokine IL-17A und IL-17F, wie auch ihre mRNA-Transkripte, sind in psoriatischen Läsionen im Vergleich zur gesunden Haut erhöht. Andere Zytokine der IL-17-Familie wie IL-17B, IL-17D oder IL-17E sind hingegen reduziert oder nicht nachweisbar (66). Die Neutralisation von IL-17A und IL-17F stellt deshalb eine effektive Möglichkeit dar, die pathologischen Prozesse zu inhibieren und dient als Therapieansatz bei der Behandlung der Psoriasis (67).

Die Erkrankung kann durch verschiedene Faktoren begünstigt werden. Dazu gehören extrinsische Faktoren wie Stress, Nikotin- und Alkoholkonsum, bestimmte Arzneimittel, Verletzungen der Haut (z. B. Schürfwunden oder Sonnenbrand) und Infektionen. Auch Übergewicht und die genetische Prädisposition spielen bei der Entstehung von Psoriasis eine wichtige Rolle (1, 9, 54, 68, 69).

Definition der Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers beinhaltet erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Das Teilanwendungsgebiet A schließt diejenigen Patienten ein, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.

Charakteristik und Größe der Zielpopulation (Patienten in Teilanwendungsgebiet A) werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapieziele

Die Psoriasis ist eine chronische, nicht heilbare Erkrankung, die für die betroffenen Patienten häufig einen großen Leidensdruck, verbunden mit stark reduzierter Lebensqualität bedeutet. Aus diesem Grund hat die WHO ihre Mitgliedsstaaten dazu aufgerufen, die nationalen Therapiemöglichkeiten zu verbessern und gegen die soziale Ausgrenzung der Patienten vorzugehen (14).

Das primäre Therapieziel ist eine schnelle, möglichst langanhaltende Erscheinungsfreiheit, d. h. die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie soll ein PASI 75 Ansprechen am Ende der Induktionstherapie als minimales Therapieziel angestrebt werden, welches im weiteren Behandlungsverlauf regelmäßig überprüft werden sollte. Unter Berücksichtigung der Einführung einer Reihe von hochwirksamen Therapieoptionen in den letzten Jahren, mit denen auch höhere Therapieziele wie das PASI 90 Ansprechen und eine verbesserte Lebensqualität erreicht werden können, wird derzeit eine Diskussion über einen absoluten PASI < 3 oder DLQI < 2 als Therapieziele geführt. Weiterhin soll das Therapieziel gemäß S3-Leitlinie bei einer ausgeprägten Erkrankung von sichtbaren oder besonders sensiblen Körperarealen oder dem Vorliegen therapieresistenter Plaques individuell für jeweilige Form der Beteiligung festgelegt werden, z. B. sollte bei Patienten mit ausgeprägter Nagel-symptomatik der Therapieerfolg über einen geeigneten Score bewertet werden (26, 70, 71).

Mit der Reduktion der Symptomlast sollte auch eine relevante Verbesserung der Lebensqualität (gemessen mithilfe des DLQI) einhergehen. Außerdem ist eine gute Verträglichkeit der Therapie unerlässlich, da es andernfalls zu hohen Raten an Therapieabbrüchen und Compliance-Problemen kommen kann.

Aus einer Patientenbefragung des deutschen PsoBest Registers ging hervor, dass über 90 % der Patienten die folgenden Therapieziele als wichtig erachten: Heilung der Hautsymptomatik, schnelle Verbesserung der Hautsymptomatik, Vertrauen in die Therapie und Kontrolle der Erkrankung. Bezüglich der Therapieziele für die körperliche Symptomatik war den Patienten eine Symptommfreiheit von Juckreiz (83,9 %), Brennen (70,6 %) und Schmerz (60,6 %) am wichtigsten. Darüber hinaus wünschten sich die Patienten eine geringere Abhängigkeit von Ärzten und möglichst wenige Klinikaufenthalte sowie die Möglichkeit ein normales Leben ohne Ausgrenzung zu führen (72).

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Die Psoriasis-Therapie wird vom Dermatologen individuell abgestimmt, wobei folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Schweregrad und Lokalisation der Erkrankung (Krankheitslast)
- Lebensumstände (z. B. Familienplanung)
- Alter des Patienten
- Dauer der Erkrankung
- Komorbiditäten und besondere Symptome (z. B. Juckreiz)
- Ansprechen auf vorangegangene Therapien

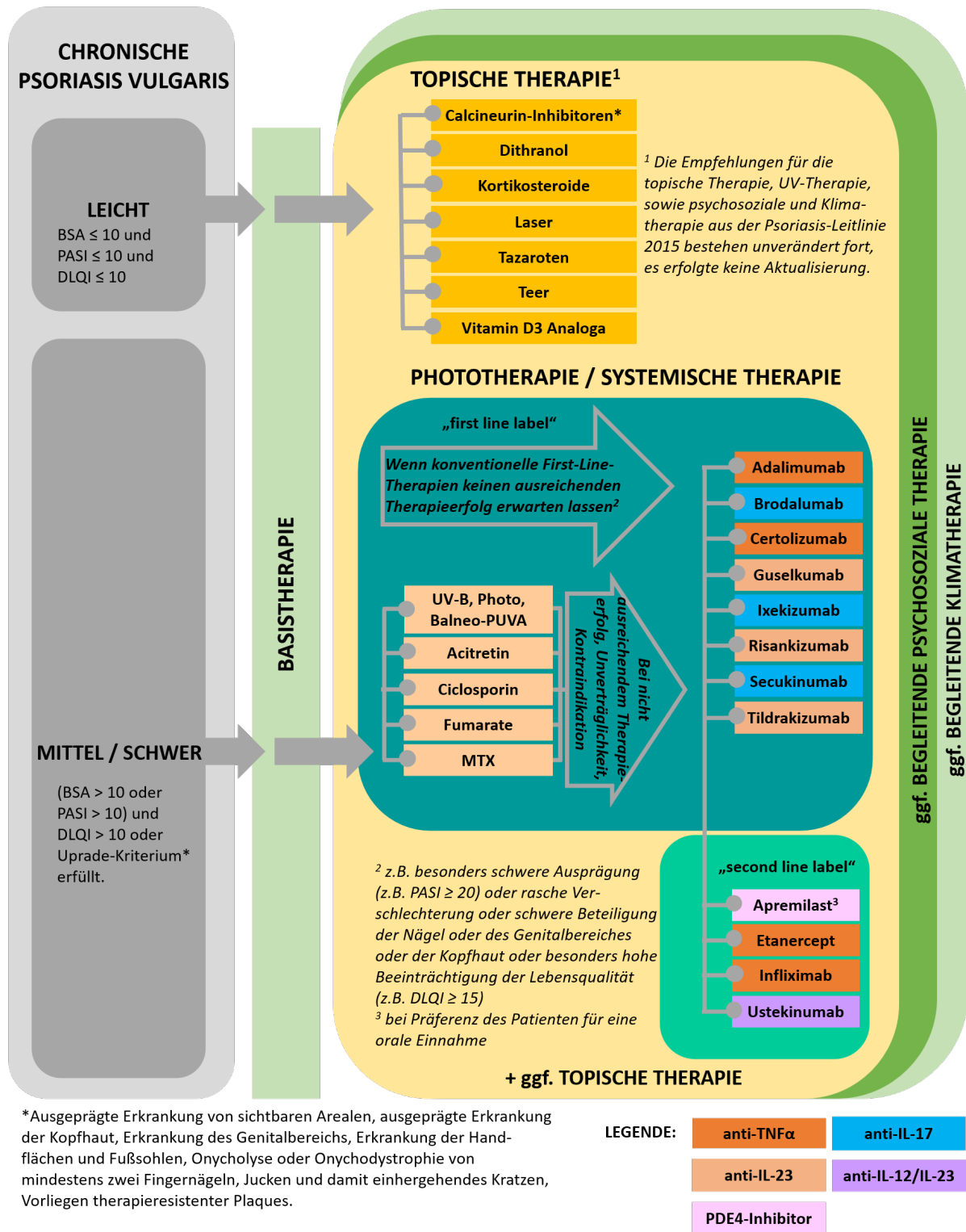
In Deutschland orientiert sich das Behandlungsschema grundsätzlich an der S3-Leitlinie (26). Die Therapiemöglichkeiten und angewandte Arzneimittel können fünf Gruppen zugeordnet werden: topische Therapien, Phototherapien, konventionelle systemische Therapien, systemische Therapien mit Biologika und systemische Therapie mit einem Phosphodiesterase (PDE)-4-Inhibitor. Diese werden in Tabelle 3-3 mit ihrem jeweiligen Anwendungsgebiet aufgelistet.

Tabelle 3-3: Angewandte Arzneimittel und Therapien in der Psoriasis-Behandlung in Deutschland

Wirkstoffklasse	Wirkstoff (Arzneimittel-Beispiele)	Anwendungsgebiet in der Psoriasis (laut Fachinformation)
Topische Therapien		
Calcineurin-Inhibitoren ^a	Pimecrolimus (Elidel [®]) Tacrolimus (Protopic [®])	Anwendung in Kortikoid-sensiblen Arealen wie Gesicht, Körperfalten und dem Genito-Anal-Bereich (26, 73, 74).
Dithranol	(Psoradexan [®])	Bei subakuter und chronischer Psoriasis vulgaris (75).
Glukokortikoide	Mometasonfuroat (Monovo [®])	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) (76, 77).
Vitamin D3 Analoga	Calcipotriol (Daivonex [®])	Für die kleinflächige äußerliche Anwendung bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vom Plaque-Typ bei Erwachsenen (78, 79).

Wirkstoffklasse	Wirkstoff (Arzneimittel-Beispiele)	Anwendungsgebiet in der Psoriasis (laut Fachinformation)
Steinkohlenteer ^b	(Teer Linola [®] Fett)	Nur unter sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegenüber dem kanzerogenen Risiko und unter Berücksichtigung risikoärmerer therapeutischer Alternativen kann Steinkohlenteer in Kombination mit UV-B ggf. ausnahmsweise zur Anwendung bei ansonsten therapie-refraktärer Psoriasis vulgaris eingesetzt werden (80, 81).
Retinoide	Tazaroten ^c	Für die topische Anwendung bei leichter bis mittelschwerer Plaque-Psoriasis mit bis zu 10 %-igem Befall der Körperoberfläche (80).
Phototherapie		
UV-Therapie (UV-B)	Breitband-Spektrum (290 – 320 nm) Schmalspektrum (311 nm)	Zur Induktionstherapie bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis vulgaris, vor allem bei großflächiger Erkrankung empfohlen (80).
Photochemotherapie	orale PUVA ^{d,e} Creme-PUVA ^{d,f}	Zur Induktionstherapie bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis vulgaris, vor allem bei großflächiger Erkrankung empfohlen (80).
Balneophototherapie	Bade-PUVA ^{d,g} Photo-Sole-Therapie ^g TOMESA-Verfahren ^h	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris (PASI > 10) (82).
Konventionelle systemische Therapien		
Calcineurin-Inhibitor	Ciclosporin (Immunosporin [®] oder Sandimmun Optoral [®])	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist (83-85).
Fumarsäureester	Fumarsäurealkylester (Fumaderm [®] initial und Fumaderm [®])	Fumarsäurealkylester initial: Zur verträglichkeitsverbessernden Einleitung der Fumarsäurealkylester-Therapie. Fumarsäurealkylester: Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit Fumarsäurealkylester initial ist erforderlich (86).
Folsäure Analogon	MTX (z. B. MTX HEXAL [®])	Bei schweren Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (87).
Retinoide	Acitretin (Acicutan [®])	Indiziert bei großflächigen und schweren therapie-refraktären Formen der Psoriasis (88).

Wirkstoffklasse	Wirkstoff (Arzneimittel-Beispiele)	Anwendungsgebiet in der Psoriasis (laut Fachinformation)
Systemische Therapie mit PDE-4-Inhibitor		
PDE-4-Inhibitor	Apremilast (Otezla®)	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder MTX oder Psoralen in Kombination mit UV-A-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben (89).
Systemische Therapien mit Biologika		
TNF α -Inhibitoren	Adalimumab (Humira®) Certolizumab Pegol (Cimzia®) Etanercept (Enbrel®) Infliximab (Remicade®)	Angezeigt zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind (90-92). Angezeigt 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 (93-96).
IL-12/23-Inhibitor	Ustekinumab (Stelara®)	Angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, MTX oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (97).
IL-23p19-Inhibitoren	Guselkumab (Tremfya®) Risankizumab (Skyrizi®) Tildrakizumab (Ilumetri®)	Angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt (98-100).
IL-17-Inhibitoren	Brodalumab (Kyntheum®) Ixekizumab (Taltz®) Secukinumab (Cosentyx®)	Angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt (101-103).
<p>a: Topische Calcineurin-Inhibitoren werden zwar in der S3-Leitlinie als Therapieoption empfohlen, sind aber für die Behandlung der Psoriasis nicht zu gelassen (Off-Label-Use).</p> <p>b: Steinkohlenteer ist bei der Psoriasis-Behandlung laut S3-Leitlinie als Monotherapie nicht empfohlen. Die Kombinationstherapie mit einer UV-Therapie ist nur in Einzelfällen in Erwägung zu ziehen (80).</p> <p>c: Tazaroten-Präparate sind seit November 2007 nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar und können nur noch als Reimportpräparate aus Spanien und Frankreich bezogen werden (80).</p> <p>d: Seit 2017 sind Fertigarzneimittel mit Psoralen-Derivaten in Deutschland nicht mehr in Vertrieb.</p> <p>e: Orale Einnahme des Photosensibilisators zwei Stunden vor der Bestrahlung mit UV-A-Licht</p> <p>f: Topische Applikation einer wirkstoffhaltigen Creme vor der Bestrahlung mit UV-A-Licht</p> <p>g: Asynchrone Therapie (Psoralen- oder Sole-Bad vor der Bestrahlung)</p> <p>h: Synchrone Therapie (Bestrahlung während des Badens in Totem-Meer-Salzwasser)</p> <p>Quellen: (26, 80, 104)</p>		



Quelle: modifiziert nach Nast et al., 2021 (26)

Abbildung 3-3: Behandlungsschema der chronischen Psoriasis

Topische Therapie

Die in der Leitlinie aufgelisteten topischen Therapien werden bei leichter Psoriasis empfohlen. Topische Therapien können darüber hinaus gegebenenfalls begleitend bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis angewandt werden (26, 104).

Phototherapie

Phototherapien werden laut S3-Leitlinie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis empfohlen. Diese Behandlung erfolgt mit ultraviolettem (UV)-A-Licht/UV-B-Licht, wobei die Behandlung mit UV-A Strahlung in Kombination mit systemisch oder lokal wirkenden photosensibilisierenden Psoralen-Derivaten (PUVA) erfolgen kann (26). Obwohl die Wirksamkeit der Phototherapien weitgehend anerkannt ist, sind Fertigarzneimittel mit Psoralen-Derivaten in Deutschland seit 2017 nicht mehr in Vertrieb (105).

Konventionelle systemische Therapie

Für die First-Line-Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis werden nach der deutschen S3-Leitlinie die konventionellen systemischen Therapeutika Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat (MTX) empfohlen. Bei vielen Patienten sind diese konventionellen systemischen Therapien nicht wirksam genug, sodass der Behandlungserfolg den Vorstellungen der Patienten nicht entspricht und daher die Therapie abgebrochen wird (26). Die Behandlung kann aufgrund der immunsuppressiven und teilweise zytostatischen Wirkung mit erheblichen Nebenwirkungen und Langzeittoxizität einhergehen (83-85, 87).

Systemische Therapie mit Biologika

Biologika neutralisieren spezifisch diejenigen immunpathologischen Zytokine und deren Signaltransduktion, die bei der Pathologie der Psoriasis eine wichtige Rolle spielen.

In der First-Line-Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis sind neben Bimekizumab die Biologika Secukinumab, Ixekizumab und Brodalumab (IL-17-Inhibitoren), Adalimumab und Certolizumab Pegol (TNF α -Inhibitoren) sowie Guselkumab, Risankizumab und Tildrakizumab (IL-23-Inhibitoren) als weitere Therapieoptionen zugelassen (90-92, 98-103, 106). Gemäß S3-Leitlinie ist eine First-Line-Therapie mit den genannten Wirkstoffen indiziert, wenn konventionelle systemische First-Line-Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, z. B. bei Patienten mit einer hohen Krankheitslast. Eine hohe Krankheitslast kann durch einzelne schwerwiegende Faktoren oder durch die Kombination unterschiedlicher Faktoren bedingt sein und ist individuell unterschiedlich. Gemäß S3-Leitlinie gehören zu diesen Faktoren z. B. ein hoher Anteil betroffener Körperoberfläche, eine schwere Beteiligung der Nägel oder des Genitalbereichs oder der Kopfhaut und eine besonders hohe Beeinträchtigung der Lebensqualität, wobei in der Leitlinie genannte Werte nicht als starre, verbindliche Grenzen zu interpretieren sind (26). Vielmehr erfolgt die Verordnung einer erstmaligen Biologika-Therapie immer nach Abwägung der individuellen Symptome und der damit verbundenen Therapieziele nach ärztlicher Maßgabe.

Bei Patienten mit Unverträglichkeiten, Kontraindikationen oder nicht ausreichendem Therapieerfolg einer ersten systemischen Therapie wird gemäß S3-Leitlinie in der Second-Line-Therapie eine Umstellung auf die Biologika Ustekinumab (IL-12/IL-23-Inhibitor), Secukinumab, Brodalumab, Ixekizumab (IL-17-Inhibitoren), Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Certolizumab Pegol (TNF α -Inhibitoren), Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab (IL-23-Inhibitoren) oder auf den PDE-4-Inhibitor Apremilast empfohlen (Abbildung 3-3), wobei Ustekinumab, Infliximab, Etanercept und Apremilast ausschließlich für die Second-Line-Behandlung zugelassen sind (26, 89, 95-97, 104). Apremilast nimmt eine Sonderstellung in der Klassifikation der systemischen Therapien ein, da der Wirkstoff durch die spezifische Inhibition des Enzyms PDE-4 die Produktion von Psoriasis-induzierenden Entzündungsmediatoren (TNF α , IL-17 und IL-23) indirekt hemmt. Darüber hinaus wird Apremilast als einzige Second-Line-Therapie oral verabreicht (89).

Versorgungssituation für Psoriasis-Patienten

Psoriasis ist eine systemische Erkrankung, die sichtbar vor allem durch ausgeprägte Hautsymptome charakterisiert ist (10-12). Psoriasis-Patienten sind zudem häufig von Komorbiditäten wie autoimmunologisch-entzündlichen Erkrankungen (z. B. PsA, Uveitis und entzündliche Darmerkrankung), metabolischen Veränderungen (z. B. Fettstoffwechselstörungen, Diabetes und Adipositas), kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall und arterielle Hypertonie) und psychischen Erkrankungen (z. B. Depression) betroffen (9, 19-22). Eine wirksame Psoriasis-Therapie mit Immunmodulatoren kann sich auch positiv auf die Ausprägung dieser Komorbiditäten (22, 107-109) und folglich auf die Lebensqualität auswirken (110), wodurch die Therapie-Zufriedenheit gesteigert wird. Konventionelle systemische Therapien sind teilweise nur für eine kurzzeitige Behandlung indiziert (z. B. Ciclosporin), bei vielen Patienten nicht ausreichend wirksam und/oder tragen aufgrund von starken Nebenwirkungen zu Unzufriedenheit und Therapieabbrüchen bei. Des Weiteren stellen einige der Komorbiditäten gemäß S3-Leitlinie eine Kontraindikation für eine konventionelle systemische Therapie dar (26). Nach der Einführung neuerer Biologika zur Behandlung der Psoriasis hat sich die Versorgungssituation verbessert (111). Dennoch ist in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben, dass für Patienten mit mittelschweren bis schweren Formen der Erkrankung noch immer eine medizinische Unterversorgung besteht. Trotz Empfehlungen in nationalen und internationalen Leitlinien werden bei Weitem nicht alle Patienten, die für eine systemische Therapie mit einem Biologikum indiziert sind, mit einem selbigen behandelt (59, 112, 113). Für diese Patienten wird in der Mehrzahl der Fälle für die systemische First-Line-Therapie einer mittelschweren bis schweren Psoriasis zunächst eine konventionelle Therapie gewählt. Außerdem erfolgt ein Wechsel auf ein Biologikum bei der Mehrzahl der Patienten erst nach zwei gescheiterten konventionellen systemischen Therapien (meist Fumarsäureester und MTX) (114).

Limitationen der verfügbaren Therapieoptionen

Das vorliegende Modul 3A bezieht sich auf Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.

Wenn konventionelle systemische First-Line-Therapien bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen (Patienten im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie für diese Therapien also nicht infrage kommen), können neben Bimekizumab die zuvor genannten Biologika, die als First-Line-Therapie zugelassen sind, verordnet werden. Die Auswahl eines bestimmten Biologikums erfolgt dabei individuell nach ärztlicher Maßgabe, sodass die Therapieoptionen nicht gegeneinander ausgetauscht werden können.

Im Folgenden werden die Limitationen der Therapieoptionen mit Biologika dargestellt.

Symptomfreiheit der Haut

Im Vergleich zu konventionellen systemischen Therapien sind die Ansprechraten unter Behandlung mit Biologika höher. In einer Reihe von klinischen Studien an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis konnte eine Überlegenheit von Biologika gegenüber konventionellen Therapien wie Fumarsäureester und MTX in Bezug auf das PASI Ansprechen und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden (115-119). Dennoch erreicht ein Teil der therapierten Patienten unter den bisher verfügbaren Biologika-Optionen keine vollständige Symptomfreiheit. So liegt das PASI 100 Ansprechen unter den genannten bisher verfügbaren Therapieoptionen auch unter den neueren IL-17- bzw. IL-23-Inhibitoren in der Regel bei unter 50 % (115, 120-127).

Die unvollständige Krankheitskontrolle geht mit einer Restsymptomatik einher. Zum einen sind verbleibende Hautläsionen an Körperstellen wie Handflächen, Fußsohlen, Kopfhaut und dem Genitalbereich, die schwer zu behandeln sind, häufig mit einer deutlichen Minderung der Lebensqualität verbunden: Sie stellen eine emotionale Belastung dar und die betroffenen Patienten sind physisch stark belastet (13). Zum anderen kann eine unvollständige Krankheitskontrolle auch mit einer Restsymptomatik der Komorbiditäten (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, PsA, Depressionen) einhergehen (22, 107-109), die wiederum zu einer reduzierten Lebensqualität und signifikanten sozioökonomischen Auswirkungen in Form von größeren Arbeitsausfällen und höheren jährlichen Gesundheitskosten führen (128, 129).

Daher besteht weiterhin Bedarf an Behandlungsoptionen, die zu einer vollständigen Symptomfreiheit führen und damit die Lebensqualität der Patienten nachhaltig verbessern.

Schnelles Therapieansprechen

Aus therapeutischer Sicht ist eine schnelle Linderung von Hautsymptomen nach Therapieeinleitung ausgesprochen wichtig, damit auffallende Hautläsionen an sichtbaren Körperstellen sowie Juckreiz, Schuppung, Schmerzen, Brennen und Rötung möglichst unmittelbar nach Beginn der Behandlung gelindert werden. Unter den bisher verfügbaren Therapieoptionen erreicht nur ein geringer Anteil der behandelten Patienten ein schnelles Therapieansprechen. Insbesondere unter den häufig verordneten Biologika Adalimumab, Secukinumab und Ixekizumab erreichen teilweise deutlich weniger als 50 % der Patienten zu Woche 4 ein PASI 75 Ansprechen (125, 130, 131). Eine symptomfreie Haut (PASI 100 Ansprechen) zu Woche 16 erreichen nur etwas mehr als 20 % der mit Adalimumab bzw. ca. 50 % der mit Secukinumab behandelten Patienten (130, 131). Unter Ixekizumab und Risankizumab erreichen nur ca. 30 – 40 % der Patienten ein PASI 100 Ansprechen zu Woche 12 (125, 127).

Langanhaltender Therapieeffekt und Adhärenz

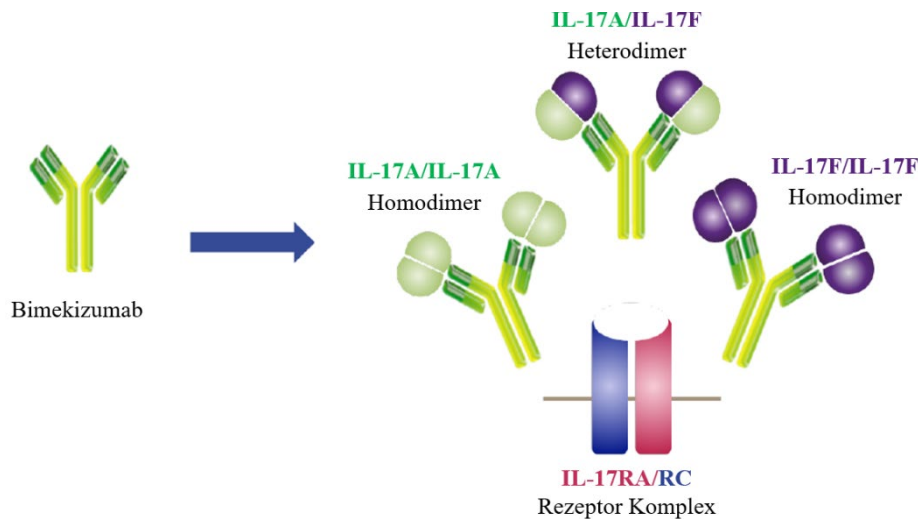
Da es sich bei Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, ist eine dauerhafte Therapie mit langanhaltendem Behandlungseffekt und einem guten Verträglichkeitsprofil erforderlich. Gegenüber den konventionellen systemischen Therapien zeichnen sich Biologika durch ihr gutes Verträglichkeitsprofil aus. Dennoch können auch Biologika im Rahmen einer dauerhaften Behandlung zu Unverträglichkeiten führen und ihre Wirksamkeit verlieren (132).

Für einen Teil der Patienten ist der Behandlungseffekt unter den meisten bisher verfügbaren Therapieoptionen nicht sehr langanhaltend: Beispielsweise behielten unter der Behandlung mit Brodalumab und Tildrakizumab ca. 80 % der Patienten mit einem PASI 90 Ansprechen in den Wochen 12 bzw. 16 ihr PASI 90 Ansprechen über das gesamte erste Therapiejahr bei (126, 133). Unter Adalimumab und Secukinumab konnte ein langanhaltender Therapieeffekt bei nur ca. 60 % der behandelten Patienten beobachtet werden (134, 135). Durch einen solchen Wirkverlust kann die Therapieadhärenz im zeitlichen Verlauf der Behandlung abnehmen. Neben einem nachlassenden Behandlungseffekt hängt eine mangelnde Therapieadhärenz auch mit der Häufigkeit und Art der Anwendung der Behandlung zusammen (112, 136, 137). So müssen insbesondere die bisher verfügbaren IL-17-Inhibitoren mit einer monatlichen (Secukinumab), vierwöchentlichen (Ixekizumab) oder zweiwöchentlichen (Brodalumab) subkutanen Injektion relativ häufig verabreicht werden (101-103).

Insgesamt ist ein Therapieabbruch innerhalb des ersten Jahres mit höheren Kosten für das Gesundheitssystem assoziiert als eine fortgeführte Behandlung (128, 129, 138): Bei einem Wechsel auf ein anderes Biologikum ergeben sich durch die Initialdosis dieser neuen Therapie höhere Kosten im Vergleich zu einer fortgeführten Behandlung. Folgt auf einen Therapieabbruch kein Wechsel auf eine andere Psoriasis-Therapie, kann es zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands und zu dadurch erhöhten Kosten durch alternative Interventionen kommen.

Bedarfsdeckung durch Bimekizumab

Bimekizumab ist ein neuer IL-17-Inhibitor, der sich durch einen einzigartigen Wirkmechanismus von den bisher zugelassenen IL-17-Inhibitoren zur Behandlung der Psoriasis unterscheidet: Bimekizumab neutralisiert als erster Antikörper selektiv nicht nur die biologische Funktion von IL-17A-Homodimeren und IL-17A/IL-17F-Heterodimeren, sondern zusätzlich auch die biologische Funktion von IL-17F-Homodimeren (Abbildung 3-4) (139, 140).



Quelle: UCB Pharma GmbH

Abbildung 3-4: Wirkmechanismus von Bimekizumab

Der Antikörper Bimekizumab neutralisiert sowohl IL-17A-Homodimere und IL-17A/IL-17F-Heterodimere als auch IL-17F-Homodimere.

In ihrer Eigenschaft als „Zwillings-Zytokine“ überschneiden sich die biologischen Funktionen von IL-17F und IL-17A. IL-17F kann Entzündungsreaktionen folglich auch unabhängig von IL-17A vorantreiben (140). Die IL-17A-vermittelte Signalübertragung scheint im Vergleich zur IL-17F-vermittelten Signalübertragung jedoch stärker zu sein (141). Bei Patienten mit Psoriasis konnte hingegen gezeigt werden, dass die Konzentration von IL-17F sowohl in psoriatischen Läsionen als auch im Blut bis zu 30-mal höher liegt als die Konzentration von IL-17A (142).

Die duale Neutralisation von IL-17A und IL-17F durch Bimekizumab *in vitro* bewirkt eine reduzierte Expression inflammatorischer Zytokine sowie eine verminderte Migration von Immunzellen im Vergleich zu der spezifischen Inhibition von IL-17A oder IL-17F (139). Durch die spezifische Inhibition der beiden IL-17-Zytokine wird die Wirkung des in einigen Geweben protektiv wirkenden Zytokins IL-25 nicht beeinträchtigt (143). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Überexpression von IL-23 in psoriatischen Plaques durch die Behandlung mit Bimekizumab normalisiert wird (144).

Somit stellt die spezifische, simultane Hemmung von IL-17A und IL-17F einen neuen, wirksamen Therapieansatz für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis dar (139).

Schnelles Therapieansprechen

Bimekizumab bewirkt eine sehr schnelle, klinisch relevante Symptomverbesserung bereits nach der ersten Dosis: Im Studienprogramm wurde unter Bimekizumab eine klinisch relevante Verbesserung der Hautsymptomatik bereits vier Wochen nach Behandlungsbeginn beobachtet. So zeigten mehr als drei Viertel der Patienten, die mit Bimekizumab behandelt wurden, bereits vier Wochen nach der ersten Dosierung ein PASI 75 Ansprechen (130, 131, 145-147). Eine vollständig symptomfreie Haut (PASI 100 Ansprechen) schon zu Woche 12 erreichte etwa die Hälfte der mit Bimekizumab behandelten Patienten (130, 145, 147).

In Bezug auf ein frühes Therapieansprechen konnte in direkt vergleichenden Studien außerdem die Überlegenheit von Bimekizumab gegenüber den Wirkstoffen Adalimumab und Secukinumab gezeigt werden (130, 131).

Vollständige Symptombefreiheit

Im Studienprogramm von Bimekizumab konnte gezeigt werden, dass ein sehr hoher Anteil der Patienten unter Bimekizumab eine vollständige Symptombefreiheit der Haut (PASI 100) erreichte (131, 145, 148).

In Bezug auf diese Symptombefreiheit konnte in direkt vergleichenden Studien außerdem die Überlegenheit von Bimekizumab gegenüber den Wirkstoffen Adalimumab und Secukinumab gezeigt werden (130, 131).

Besonders die Manifestation der Psoriasis an sensiblen Körperstellen (Kopfhaut, Nägel, Handflächen und Fußsohlen) stellt für den Patienten eine emotionale Belastung und eine körperliche Einschränkung dar (13). Daher ist Symptombefreiheit an diesen Körperstellen besonders wichtig. Unter Bimekizumab erreichten mehr als 80 % der Patienten mit entsprechender Symptomatik zu Baseline bereits zu Woche 16 eine (fast) vollständige Symptombefreiheit der Kopfhaut und der palmoplantaren Region (149-151). Die Symptombefreiheit an sensiblen Körperstellen, wie der Kopfhaut und den Nägeln, wurde unter Bimekizumab in der Regel häufiger erreicht als mit den Wirkstoffen Adalimumab und Secukinumab (siehe Modul 4A).

Mit der signifikant verbesserten klinischen Symptomatik durch die Behandlung mit Bimekizumab geht auch eine deutlich gesteigerte Lebensqualität einher. So konnte unter Bimekizumab eine schnelle und robuste Zunahme an Patienten mit einem DLQI ≤ 1 Ansprechen (entspricht einer nicht durch die Hauterkrankung eingeschränkten Lebensqualität) gezeigt werden (148). Die deutlich verbesserte klinische Symptomatik zusammen mit der gesteigerten Lebensqualität reduziert insgesamt die Last der Erkrankung und ermöglicht den Patienten wieder ein Leben ohne das Stigma einer sichtbaren Psoriasis.

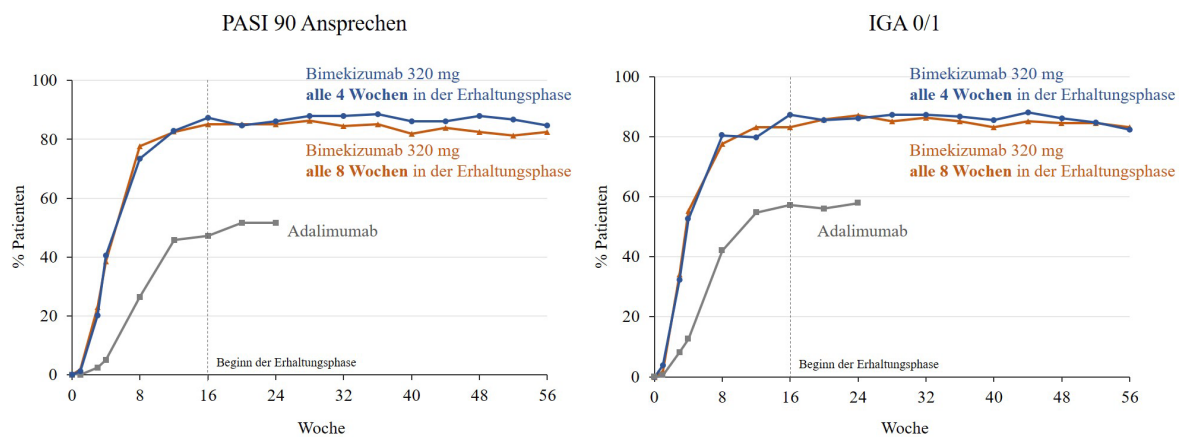
In Bezug auf das DLQI ≤ 1 Ansprechen konnte in direkt vergleichenden Studien außerdem die Überlegenheit von Bimekizumab gegenüber den Wirkstoffen Adalimumab und Secukinumab gezeigt werden (siehe Modul 4A).

Langanhaltender Therapieeffekt und patientenfreundliches Dosierungsintervall

In den klinischen Studien zeigte sich unter Bimekizumab ein robuster, langanhaltender Behandlungseffekt. Der Anteil von Patienten, die unter Bimekizumab initial ein PASI 90 Ansprechen zeigten, blieb auch bis ca. ein Jahr nach Behandlungsbeginn nahezu gleich (130, 131, 147, 148).

In den Studien BE SURE und BE RADIANT wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bimekizumab in zwei Dosierungen geprüft: Im Anschluss an die initiale Behandlungsphase erhielten die Patienten ab Woche 16 eine Erhaltungsdosis von entweder 320 mg alle vier Wochen (Q4W) oder 320 mg alle acht Wochen (Q4W/Q8W).

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass nach der initialen Behandlungsphase ein Dosierungsintervall von acht Wochen dem ursprünglich geplanten Intervall von vier Wochen in Bezug auf die langanhaltende Wirksamkeit ebenbürtig ist (z. B. PASI 90 Ansprechen in der Studie BE SURE, Abbildung 3-5) (130, 131).



Quelle: modifiziert nach UCB Biopharma SRL, 2020 (151)

Abbildung 3-5: PASI 90 Ansprechen und das Erreichen eines IGA 0 oder 1 über 56 Studienwochen (BE SURE)

Die Kurve für den Adalimumab-Behandlungsarm verläuft nur bis Woche 24, da die Patienten anschließend auf eine Therapie mit Bimekizumab Q4W gewechselt sind.

Mit einem Dosierungsintervall von acht Wochen unterscheidet sich Bimekizumab von den bisher verfügbaren Therapieoptionen, die ebenfalls in die IL-17-Signaltransduktion eingreifen. Die subkutane Applikation von Bimekizumab muss also deutlich seltener erfolgen als bei den bislang verfügbaren IL-17-Inhibitoren. Aufgrund der verhältnismäßig langen Dosierungsintervalle ist für Bimekizumab kein negativer Einfluss des Dosierungsschemas auf die Therapieadhärenz zu erwarten. Die im Vergleich seltenere Dosierung des Präparats entspricht der Präferenz vieler Psoriasis-Patienten, die sich für die Therapie weniger Interventionen wünschen (72). Darüber hinaus wird ein Patient, der durch die Therapie (fast) beschwerdefrei geworden ist, durch eine seltenere Applikation auch weniger häufig mit seiner Krankheit konfrontiert und in seinem Alltag beeinflusst.

Bimekizumab verfügt über ein gutes Verträglichkeitsprofil, das hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse mit anderen Biologika vergleichbar ist. Wie bereits in anderen Studien mit IL-17-Inhibitoren gezeigt, sind nicht-schwerwiegende orale Candida-Infektionen und Nasopharyngitis die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse (26, 95, 97, 98, 130, 131, 145, 148, 152).

Fazit

Zusammenfassend bergen die bislang verfügbaren Therapieoptionen für Psoriasis-Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen, Limitationsrisiken wie einen verzögerten Wirkeintritt, Wirkverlust im Laufe der Therapie und folglich eine unvollständige Krankheitskontrolle. Diese Limitationen können zu einer erheblich verminderten Lebensqualität, Unzufriedenheit mit dem Therapieerfolg und dementsprechend häufigen Therapiewechseln führen. Daher besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen pharmazeutischen Optionen, die insbesondere ein schnelles Therapieansprechen und eine vollständige und langanhaltende Krankheitskontrolle ermöglichen. Zusammenfassend deckt Bimekizumab diesen therapeutischen Bedarf durch die folgenden Charakteristika:

- Schnelles Therapieansprechen
- Vollständige Krankheitskontrolle (Symptomfreiheit)
- Langanhaltender Therapieeffekt
- Gutes Verträglichkeitsprofil

Bimekizumab ist im Therapiegebiet der Psoriasis der erste Wirkstoff, für den direkt-vergleichende Studiendaten für das im Jahr 2019 neu definierte Teilanwendungsgebiet A vorliegen. Darüber hinaus beinhalten diese Studiendaten erstmalig in der Indikation Vergleiche gegenüber gleich mehreren Wirkstoffen der zVT.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

In den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 wird im Gegensatz zum Vorgehen in den verbleibenden Abschnitten des Dossiers aus Gründen der Nachvollziehbarkeit zwischen Psoriasis (alle Formen) und Plaque-Psoriasis spezifiziert.

In der Literatur wird für Deutschland eine Prävalenz pro Jahr von 2 % bis 2,53 % für alle Psoriasis-Formen angegeben (1, 9, 26, 47, 153, 154). Mit 80 % bis 90 % weist der Großteil der Patienten jedoch eine Plaque-Psoriasis auf (1, 9-11, 26). Angaben darüber, wie viele Patienten von einer mittelschweren bis schweren Ausprägung der Erkrankung betroffen sind, variieren in der Literatur von 8,2 % bis 40 % (47, 154-156). In vorangegangenen Nutzenbewertungen in der Indikation Plaque-Psoriasis wurde ganz oder teilweise auf diese Literaturdaten zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz zurückgegriffen (157-163). Mittlerweile beruhen diese Angaben jedoch auf 10 bis teilweise 25 Jahre alten Datensätzen.

Um aktuelle Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland zu erhalten, wurde eine Routinedatenanalyse der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf Basis von Daten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) der Jahre 2014 bis 2019 durchgeführt. Es gilt als belegt, dass erkrankungsbezogene Daten des InGef auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland übertragbar sind und somit zur Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz einer Erkrankung herangezogen werden können (164).

Methodik

Datenbasis

Die InGef-Datenbank enthält anonymisierte Routinedaten von ca. acht Millionen GKV-Versicherten aus etwa 60 deutschen gesetzlichen Krankenkassen. Neben soziodemographischen Angaben sind auch Informationen zu Arzneimittelverschreibungen sowie ambulanten und stationären Behandlungen über einen Zeitraum von sechs aufeinanderfolgenden Kalenderjahren erfasst, die longitudinal miteinander verknüpft sind (164).

Auf Basis einer in der InGef-Datenbank integrierten Forschungsdatenbank können Versorgungsforschungsprojekte durchgeführt werden. Für die durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse wurde diese Forschungsdatenbank mit einem Studienpool aus insgesamt ca. vier Millionen Versicherten herangezogen, der die Gesamtbevölkerung in Deutschland in Bezug auf die Faktoren Alter und Geschlecht widerspiegelt (164). Diese Adjustierung der Datenbank erfolgte gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS). Der Studienpool stellt für das Jahr 2019 5,5 % der GKV-Versicherten in Deutschland und 4,8 % der Gesamtbevölkerung in Deutschland dar (73.052.555 GKV-Versicherte (Stand: 2019) und 83.166.711 Einwohner in Deutschland am Stichtag 31.12.2019 (165, 166)).

GKV-Routinedatenbankanalyse zur Erfassung der Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland

Die Analyse der anonymisierten Daten in der Forschungsdatenbank wurde vom InGef durchgeführt und ausgewertet. Es wurden alle verfügbaren Kalenderjahre der Forschungsdatenbank (2014 bis 2019) in die Analysen eingeschlossen, um die Ein-Jahres-Prävalenz bzw. -Inzidenz der Plaque-Psoriasis in der Gesamtbevölkerung für Deutschland für die Jahre 2016 bis 2019 zu bestimmen. Für die Darstellung der zu erwartenden Änderung hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland wurden die Ergebnisse mithilfe einer linearen Regression bis ins Jahr 2026 fortgeschrieben (167).

Ein-Jahres-Prävalenz

Die Herleitung der Ein-Jahres-Prävalenz erfolgte für alle Kalenderjahre (2016 bis 2019) analog. Im Folgenden wird die Herleitung für das Jahr 2019 beschrieben.

Für die anonymisierten Datensätze von Versicherten, die in die Analyse der Prävalenz für das Jahr 2019 eingeschlossen wurden, galten die folgenden Einschlusskriterien:

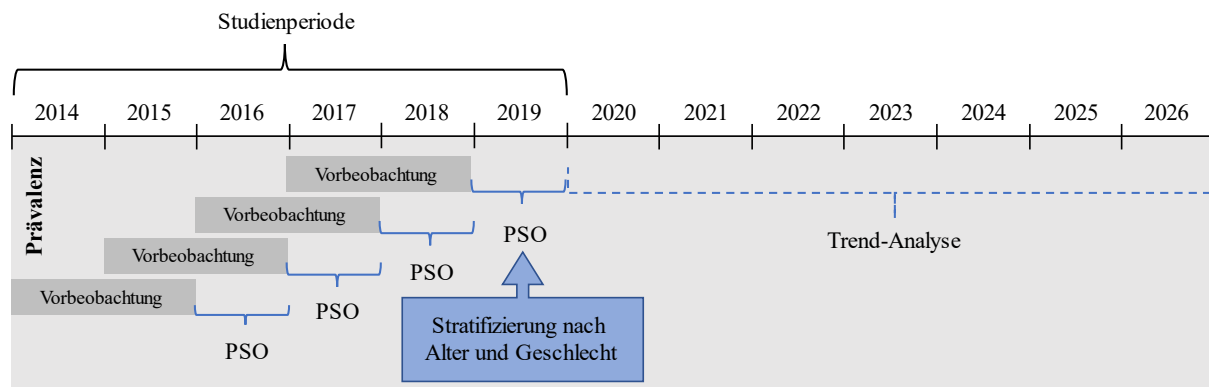
1. Versicherte, die im Zeitraum 01.01.2017 bis 31.12.2019 durchgängig in einer GKV versichert waren sowie durchgängig in der Forschungsdatenbank beobachtet wurden. Ausgenommen davon waren Patienten, die in diesem Zeitraum entweder geboren wurden oder im Jahr 2019 verstorben sind.
2. Versicherte, die im Zeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens eine stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnosen) oder eine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnosen) für Plaque-Psoriasis erhielten. Diese Diagnosen wurden anhand der folgenden Codes der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification, ICD-10-GM) definiert:
 - L40.0 Psoriasis vulgaris
 - L40.8 Sonstige Psoriasis
 - L40.9 Psoriasis, nicht näher bezeichnet

Der übergeordnete ICD-10-GM Code L40.- umfasst neben der Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris; L40.0) auch die selteneren Psoriasis-Formen Psoriasis pustulosa (L40.1), Akrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) (L40.2), Psoriasis pustulosa palmoplantaris (L40.3) und Psoriasis guttata (L40.4). Da sich diese Psoriasis-Formen durch ihre Erscheinungsform und ihre Behandlung von der Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris; L40.0) unterscheiden, werden sie beim Aufgriff nicht mit eingeschlossen. Auch die Psoriasis-Arthropathie (L40.5) besitzt durch eine zusätzliche Gelenkbeteiligung ein charakteristisches Krankheitsbild und wird daher ebenfalls im Aufgriff nicht berücksichtigt. In der klinischen Praxis können mithilfe der ICD-10-GM Codes L40.8 (Sonstige Psoriasis) und L40.9 (Psoriasis, nicht näher bezeichnet) auch (noch) nicht näher spezifizierte Psoriasis-Diagnosen kodiert werden. Dies kann insbesondere bei einer Erstdiagnose durch den Hausarzt der Fall sein. Eine Expertenkonsultation hat ergeben, dass die Therapie der Plaque-Psoriasis-Patienten teilweise oder auch ausschließlich unter den Codes L40.8 (Sonstige Psoriasis) bzw. L40.9 (Psoriasis, nicht näher bezeichnet) dokumentiert wird. Auch eine Untersuchung des Instituts für Gesundheits- und Sozialforschung (IGES-Institut) aus dem Jahr 2012 zur Kodierqualität im ambulanten vertragsärztlichen Sektor hat u. a. festgestellt, dass spezifische und unspezifische Diagnosen häufig gleichzeitig vorkommen (168). Daher wurden die ICD-10-GM Codes L40.0 (Psoriasis vulgaris), L40.8 (Sonstige Psoriasis) und L40.9 (Psoriasis, nicht näher bezeichnet) für die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz berücksichtigt.

Für das Jahr 2019 hat sich im ICD-10-GM Katalog eine Änderung innerhalb des übergeordneten L40.- Codes für Psoriasis ergeben: Es wurde die vierstellige sekundäre Schlüsselnummer L40.7-! (Schweregrad der Psoriasis) eingeführt, mit der über eine fünfte Stelle (L40.70!) eine mittelschwere bis schwere Psoriasis, definiert als BSA oder PASI > 10 und DLQI > 10, kodiert werden kann. Diese neue fünfstellige Schlüsselnummer zum Schweregrad kann jedoch nur zusammen mit den Schlüsselnummern L40.0 (Psoriasis vulgaris), L40.4 (Psoriasis guttata) und L40.8 (Sonstige Psoriasis) angegeben werden. Die ICD-10-GM Kodierung des Schweregrades wurde für die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz aus den folgenden Gründen nicht weiter berücksichtigt: 1) Da Angaben zu dieser zusätzlichen Kodierung nur für das Jahr 2019 verfügbar waren, konnten diese bei der Herleitung der Prävalenz und Inzidenz für die vorherigen Jahre (2016 bis 2018) nicht mitberücksichtigt werden. 2) Die Implementierung eines neuen ICD-10-GM Codes geschieht in der klinischen Praxis mit Verzögerung, insofern ist davon auszugehen, dass die Anzahl an Patienten mit einem ICD-10-GM Code L40.70! (mittelschwere bis schwere Psoriasis) im Jahr 2019 nicht der tatsächlichen Anzahl an Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis entspricht (169).

3. Versicherte, bei denen im Zeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2019 die oben genannten ICD-10-GM Codes nicht als gesicherte „Ausschlussdiagnose“ kodiert wurden.

Die Prävalenz für 2019 wurde weiterhin nach Alter und Geschlecht stratifiziert und auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet. In Abbildung 3-6 ist die Herleitung der Prävalenz graphisch dargestellt.



Quelle: modifiziert nach UCB Pharma GmbH, 2021 (167)

Abbildung 3-6: Schematische Darstellung des Aufgriffs der Plaque-Psoriasis-Prävalenz

Innerhalb der sechsjährigen Studienperiode wurden vier Aufgriffe zur Ein-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2016 bis 2019 durchgeführt. Durch eine Trend-Analyse wurde die Ein-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2020 bis 2026 modelliert.

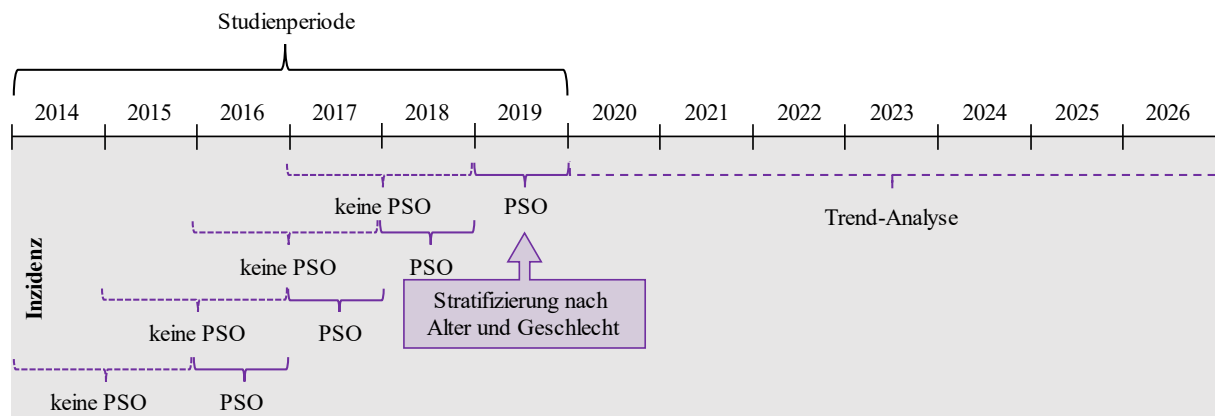
Ein-Jahres-Inzidenz

Die Herleitung der Ein-Jahres-Inzidenz erfolgte für alle Kalenderjahre (2016 bis 2019) analog. Im Folgenden wird die Herleitung für das Jahr 2019 beschrieben.

Die Bestimmung der Inzidenz für das Jahr 2019 basierte auf der Herleitung der Prävalenz für dieses Jahr. Versicherte aus der oben hergeleiteten Population galten im Jahr 2019 als inzident, wenn sie das folgende Einschlusskriterium erfüllten:

4. Versicherte, die im Zeitraum 01.01.2017 bis 31.12.2018 keine stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnosen) und keine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnosen) mit einem der oben genannten ICD-10-GM Codes für Plaque-Psoriasis erhielten.

Die Inzidenz für 2019 wurde weiterhin nach Alter und Geschlecht stratifiziert und auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet. In Abbildung 3-7 ist die Herleitung der Inzidenz graphisch dargestellt.



Quelle: modifiziert nach UCB Pharma GmbH, 2021 (167)

Abbildung 3-7: Schematische Darstellung des Aufgriffs der Plaque-Psoriasis-Inzidenz

Innerhalb der sechsjährigen Studienperiode wurden vier Aufgriffe zur Ein-Jahres-Inzidenz für die Jahre 2016 bis 2019 durchgeführt. Durch eine Trend-Analyse wurde die Ein-Jahres-Inzidenz für die Jahre 2020 bis 2026 modelliert.

Hochrechnung der Prävalenz und Inzidenz auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland

Die Ergebnisse zur Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz für 2019 wurden auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet. Da die Studienpopulation der Forschungsdatenbank bereits auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der Gesamtbevölkerung in Deutschland adjustiert war, musste keine weitere Adjustierung vorgenommen werden (167).

Die Hochrechnung wurde wie folgt durchgeführt:

$$\frac{\text{Anzahl der identifizierten Patienten (2019) x Gesamtbevölkerung in Deutschland (2019)}}{\text{Anzahl der Versicherten in der Stichprobe (2017 bis 2019)}}$$

Die Angabe zur Gesamtbevölkerung in Deutschland für 2019 wurde den Daten des DESTATIS entnommen (Bevölkerungsstand am Stichtag 31.12.2019: 83.166.711) (165).

Die Herleitung von Prävalenz und Inzidenz auf Basis von Versorgungsdaten liefert aufgrund von klar definierten, transparenten Aufgreifkriterien unter Verwendung einer repräsentativen Datenbank belastbare Ergebnisse. Nichtsdestotrotz können sich durch die retrospektive Datenanalyse, eventuell unvollständig kodierte Daten oder die limitierten Informationen über die Patienten in der Datenbank auch Unsicherheiten ergeben. Um diesen Unsicherheiten entgegenzuwirken, wurde mithilfe des Clopper-Pearson-Intervalls ein 95 %-Konfidenzintervall (KI) bestimmt (167).

Die Berechnungen basieren auf ungerundeten Zahlen. Für die Darstellung der Patientenzahlen wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.

Ergebnisse

Ein-Jahres-Prävalenz der Plaque-Psoriasis

Um die Prävalenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland für das Jahr 2019 zu ermitteln, wurden zunächst in der InGef-Forschungsdatenbank diejenigen Versicherten identifiziert, die im Zeitraum 01.01.2017 bis 31.12.2019 durchgängig in einer GKV versichert waren sowie durchgängig in der Forschungsdatenbank beobachtet wurden. Diese 3.700.182 GKV-Versicherten bildeten den Studienpool für die weitere Analyse.

Im nächsten Schritt wurden Versicherte berücksichtigt, die im Zeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens eine stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnosen) oder eine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnosen) für Plaque-Psoriasis erhielten: entsprechend der oben beschriebenen Herleitung wurden Patienten mit den ICD-10 Codes L40.0, L40.8 und L40.9 eingeschlossen.

So wurden für das Jahr 2019 95.281 prävalente Plaque-Psoriasis-Patienten identifiziert. Dies entspricht einer Prävalenzrate von 2.575 Psoriasis-Patienten pro 100.000 Versicherten (2,58 %) und ergibt hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland 2.141.572 Patienten mit einer Plaque-Psoriasis (Bevölkerungsstand am Stichtag 31.12.2019: 83.166.711 (165)).

Um alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede darzustellen, wurde eine Aufteilung in verschiedenen Altersgruppen sowie in Männer und Frauen vorgenommen.

Tabelle 3-4 zeigt die Ein-Jahres-Prävalenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland, basierend auf dem Bevölkerungsstand am Stichtag 31.12.2019, stratifiziert nach verschiedenen Altersgruppen und nach Geschlecht.

Tabelle 3-4: Prävalenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland nach Alter bzw. Geschlecht basierend auf dem Bevölkerungsstand am Stichtag 31.12.2019

	Anzahl der prävalenten Patienten in Deutschland ^a	[95 %-KI] ^b
Nach Alter (in Jahren)		
0 - 14	22.049	[20.691; 23.473]
15 - 19	23.375	[21.976; 24.840]
20 - 24	34.501	[32.797; 36.271]
25 - 29	57.967	[55.752; 60.247]
30 - 34	86.894	[84.177; 89.675]
35 - 39	106.223	[103.218; 109.294]
40 - 44	115.281	[112.150; 118.478]
45 - 49	156.301	[152.652; 160.015]
50 - 54	222.831	[218.472; 227.255]
55 - 59	256.883	[252.201; 261.629]
60 - 64	248.229	[243.628; 252.896]

	Anzahl der prävalenten Patienten in Deutschland ^a	[95 %-KI] ^b
65 - 69	234.901	[230.425; 239.442]
70 - 74	179.519	[175.607; 183.495]
75 - 79	184.688	[180.721; 188.721]
80 - 84	130.858	[127.520; 134.260]
85 - 89	57.472	[55.267; 59.743]
≥ 90	23.600	[22.194; 25.072]
Nach Geschlecht		
Frauen	1.065.066	[1.055.558; 1.074.637]
Männer	1.076.506	[1.066.949; 1.086.128]
Summe	2.141.572	[2.128.170; 2.155.036]
a: Ausgehend von einer Gesamtbevölkerung von 83.166.711 am Stichtag 31.12.2019 b: Berechnet über das Clopper-Pearson-Intervall Quelle: (165, 170, 171)		

Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an und nimmt ab dem Alter von etwa 70 Jahren wieder leicht ab. Die Verteilung zwischen den Geschlechtern ist mit 1.076.506 Erkrankungen bei Männern und 1.065.066 Erkrankungen bei Frauen vergleichbar, was den Angaben aus der Literatur entspricht (9).

Angaben aus der Literatur, die auch in anderen Nutzendossiers in der Indikation Plaque-Psoriasis herangezogen wurden, weisen auf eine Prävalenz in Deutschland von 2 bis 2,53 % hin (20, 47, 153, 154). Diese Angaben beruhen auf recht alten Herleitungen. Die Datenbankanalyse des InGef zeigt, dass unter Berücksichtigung der ICD-10-GM Codes L40.0, L40.8 und L40.9 die ermittelte Prävalenz mit 2,58 % etwas oberhalb der in der Literatur angegebenen Spanne liegt.

Ein-Jahres-Inzidenz der Plaque-Psoriasis

Um die Inzidenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland für das Jahr 2019 zu ermitteln, wurde ausgehend von der Anzahl der prävalenten Patienten in 2019 (siehe Herleitung der Prävalenz) bestimmt, wie viele dieser Patienten in den Jahren 2017 und 2018 keine Plaque-Psoriasis-Diagnose erhalten hatten. Patienten mit einer bereits vorangegangenen Plaque-Psoriasis-Diagnose in 2017 oder 2018 gemäß den oben genannten ICD-10-GM Codes wurden folglich ausgeschlossen.

In der InGef-Datenbank wurden im Jahr 2019 17.359 inzidente Plaque-Psoriasis-Patienten identifiziert. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 469 Plaque-Psoriasis-Patienten pro 100.000 Versicherten (0,47 %) und ergibt hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland am Stichtag 31.12.2019 eine Anzahl von 390.168 inzidenten Plaque-Psoriasis-Patienten in Deutschland.

Um alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede darzustellen, wurde eine Aufteilung in verschiedene Altersgruppen sowie in Männer und Frauen vorgenommen.

Tabelle 3-5 zeigt die Ein-Jahres-Inzidenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland, basierend auf dem Bevölkerungsstand am Stichtag 31.12.2019, stratifiziert nach verschiedenen Altersgruppen und nach Geschlecht.

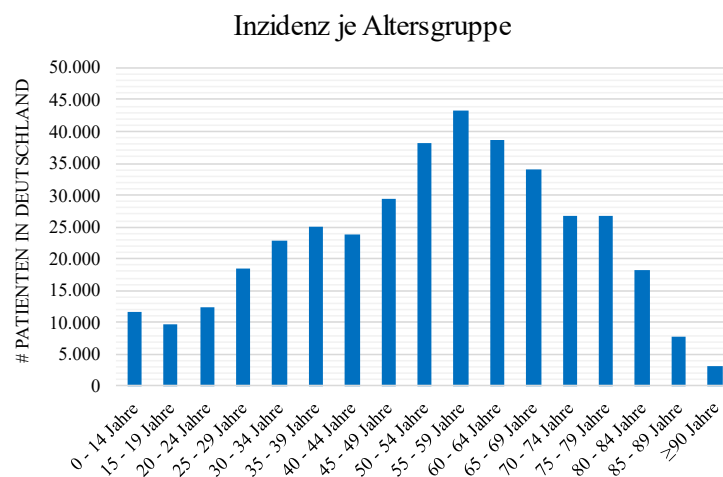
Tabelle 3-5: Inzidenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland nach Alter bzw. Geschlecht basierend auf dem Bevölkerungsstand am Stichtag 31.12.2019

	Anzahl der inzidenten Patienten in Deutschland ^a	[95 %-KI] ^b
Nach Alter (in Jahren)		
0 - 14	11.575	[10.597; 12.620]
15 - 19	9.822	[8.923; 10.788]
20 - 24	12.452	[11.437; 13.533]
25 - 29	18.543	[17.299; 19.853]
30 - 34	22.948	[21.562; 24.400]
35 - 39	24.994	[23.546; 26.507]
40 - 44	23.802	[22.391; 25.280]
45 - 49	29.444	[27.871; 31.082]
50 - 54	38.165	[36.371; 40.024]
55 - 59	43.312	[41.400; 45.289]
60 - 64	38.682	[36.876; 40.553]
65 - 69	34.074	[32.381; 35.833]
70 - 74	26.814	[25.314; 28.380]
75 - 79	26.702	[25.205; 28.264]
80 - 84	18.116	[16.887; 19.411]
85 - 89	7.687	[6.894; 8.546]
≥ 90	3.034	[2.544; 3.591]
Nach Geschlecht		
Frauen	200.467	[196.333; 204.666]
Männer	189.701	[185.679; 193.787]
Summe	390.168	[384.398; 396.002]
a: Ausgehend von einer Gesamtbevölkerung von 83.166.711 am Stichtag 31.12.2019		
b: Berechnet über das Clopper-Pearson-Intervall		
Quelle: (165, 170, 171)		

Die Verteilung zwischen den Geschlechtern ist mit 189.701 Neuerkrankungen bei Männern und 200.467 Neuerkrankungen bei Frauen vergleichbar, was den Angaben aus der Literatur entspricht (9).

Die im Rahmen der Krankenkassendatenanalyse ermittelte Inzidenz liegen etwas oberhalb der Angaben von 0,12 % bis 0,32 % aus vorherigen Nutzenbewertungsdossiers (157-159, 161, 163). Diese Inzidenzen stammen jedoch aus 15 bis 30 Jahre alten Analysen in anderen europäischen Ländern (Italien, Niederlande und Großbritannien) und berücksichtigen teilweise nur bestimmte Altersgruppen (zusammengefasst in (53)). Aktuellere Analysen aus Deutschland berichteten mit 0,5 % bis 0,7 % bereits eine höhere Inzidenz für Psoriasis (172-174). Die systematisch auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank ermittelte Inzidenz ist ein aktueller Inzidenzwert, der ausschließlich in Deutschland erhoben wurden, und im Bereich der publizierten Daten liegt.

Die Ergebnisse der Krankenkassendatenanalyse bestätigen, dass sich eine Plaque-Psoriasis grundsätzlich in jedem Alter manifestieren kann. In den Altersgruppen 35 bis 39 Jahre sowie 55 bis 59 Jahre zeigen sich jedoch zwei Altersgipfel (Abbildung 3-8), wie bereits in der Literatur beschrieben (12, 40, 41).



Quelle: modifiziert nach UCB Pharma GmbH, 2021 (170, 171)

Abbildung 3-8: Anzahl der inzidenten Plaque-Psoriasis-Patienten je Altersgruppe

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

Die Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis wurde wie oben beschrieben ebenfalls für die Jahre 2016 bis 2018 bestimmt. Um die voraussichtliche Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz in den Jahren 2020 bis 2026 abzuschätzen, wurde basierend auf den Daten für die Jahre 2016 bis 2019 mittels linearer Regression die durchschnittliche, jährliche Steigungsrate der Prävalenz bzw. Inzidenz bestimmt und für die nachfolgenden Jahre fortgeschrieben (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland für die Jahre 2016-2026

Jahr	Prävalenz		Inzidenz	
	in %	in Gesamtbevölkerung	in %	in Gesamtbevölkerung
<i>Ergebnis der Krankenkassendatenanalyse des InGef^a</i>				
2016	2,46	2.032.674	0,49	401.735
2017	2,51	2.075.155	0,48	398.072
2018	2,54	2.111.049	0,47	389.972
2019	2,58	2.141.572	0,47	390.168
<i>Voraussichtliche Entwicklung^b</i>				
2020	2,62	2.180.760	0,46	384.286
2021	2,65	2.217.019	0,45	380.006
2022	2,69	2.253.278	0,45	375.726
2023	2,73	2.289.537	0,44	371.445
2024	2,76	2.325.796	0,44	367.165
2025	2,80	2.362.055	0,43	362.885
2026	2,84	2.398.314	0,42	358.605
<p>a: Die Daten zur Prävalenz und Inzidenz für die Jahre 2016 bis 2019 beruhen auf der Krankenkassendatenanalyse des InGef. Die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland erfolgte mithilfe der Angaben zum Bevölkerungsstand des DESTATIS für den Stichtag 31.12. der entsprechenden Jahre (Bevölkerung 31.12.2016: 82.521.653; Bevölkerung 31.12.2017: 82.792.351; Bevölkerung 31.12.2018: 83.019.213; Bevölkerung 31.12.2019: 83.166.711).</p> <p>b: Die Daten zur voraussichtlichen Prävalenz- und Inzidenzentwicklung für die Jahre 2020 bis 2026 wurden mittels linearer Regression fortgeschrieben.</p> <p>Quelle: (165, 170, 171)</p>				

Anhand dieser Prognose kann abgeleitet werden, dass die Prävalenz der Plaque-Psoriasis bis 2026 leicht ansteigen wird. Im Gegensatz dazu ist die Inzidenz in Deutschland stabil bis leicht rückläufig. Diese Inzidenzentwicklung wurde bereits in anderen Ländern beobachtet (174).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: 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)
Bimekizumab Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. ^a	16.531 [15.284; 17.853]	14.521 [13.425; 15.682]
a: Die Zielpopulation bezieht sich auf das Teilanwendungsgebiet A. Quelle: (171)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der Patienten für das Teilanwendungsgebiet A wurde erstmals 2015 für eine Nutzenbewertung auf Basis einer Krankenkassendatenanalyse und einer orientierenden Literaturrecherche hergeleitet (157). In nachfolgenden Verfahren wurde diese Zahl seither referenziert (158-163). Mit der Neudefinition des Teilanwendungsgebiets A im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Tildrakizumab ist jedoch eine Überarbeitung der Herleitung notwendig geworden (175). Durch diese Änderung wurde das Teilanwendungsgebiet A von Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, auf Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen, weiter eingegrenzt. Zusätzlich haben sich mit der Markteinführung weiterer Biologika seit 2015 die Therapiemöglichkeiten in der Indikation Plaque-Psoriasis stark ausgeweitet und verbessert.

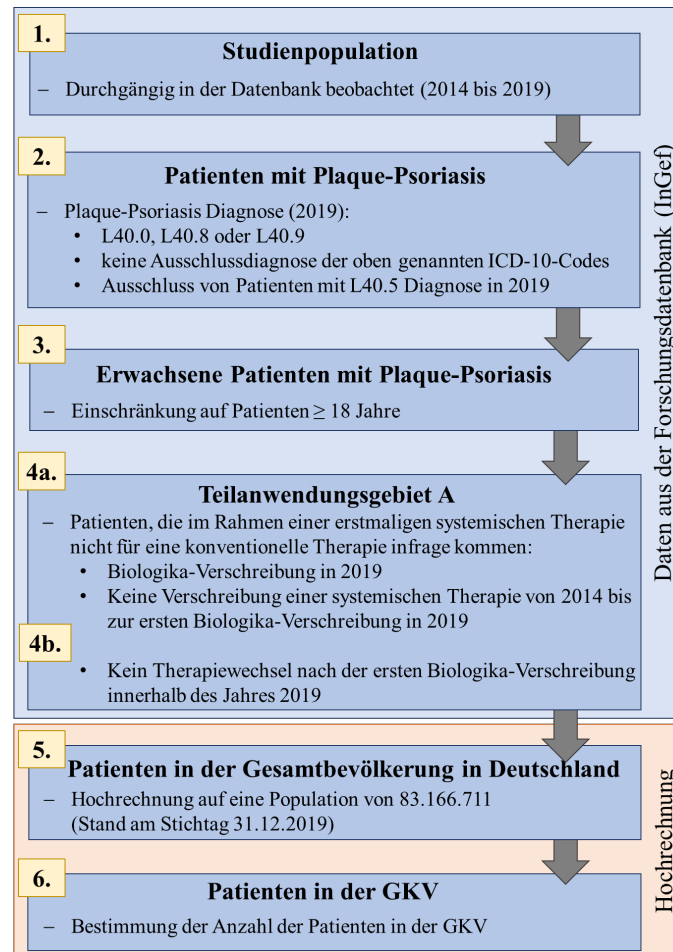
Da die ursprüngliche Herleitung auf relativ alten Datensätzen beruht und sich die Definition des Teilanwendungsgebiets A geändert hat, wurde analog zu der oben beschriebenen Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz auch die Anzahl an Patienten im Teilanwendungsgebiet A mithilfe der GKV-Routinedatenanalyse des InGef bestimmt.

Methodik zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Bimekizumab wird gemäß Fachinformation zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angewendet, die für eine systemische Therapie infrage kommen (106).

Die Zielpopulation umfasst entsprechend Patienten, die ≥ 18 Jahre alt sind und bei denen der behandelnde Arzt eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis diagnostiziert hat, die mit einer systemischen Therapie behandelt werden muss. Patienten im vorliegenden Teilanwendungsgebiet A dürfen im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten im Teilanwendungsgebiet A erfolgte unter Berücksichtigung der im folgenden beschriebenen Selektionsschritte (Abbildung 3-9) (167).



Quelle: UCB Pharma GmbH

Abbildung 3-9: Schematische Darstellung der Schritte zur Herleitung der Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet A

1. Bestimmung der Studienpopulation in der InGef-Datenbank

Im ersten Schritt wurde die Studienpopulation der InGef-Datenbank bestimmt. Eingeschlossen wurden alle Versicherten, die im Zeitraum 01.01.2014 bis 31.12.2019 durchgängig in einer GKV versichert waren sowie durchgängig in der Forschungsdatenbank beobachtet wurden. Ausgenommen von dieser Regel waren Patienten, die in diesem Zeitraum entweder geboren wurden oder im Jahr 2019 verstorben sind. Auf diese Weise konnte sichergestellt werden, dass für alle eingeschlossenen Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum (2014 bis 2019) hinweg ein vollständiger Datensatz vorliegt.

2. Herleitung der Patienten mit Plaque-Psoriasis

Im zweiten Herleitungsschritt wurden Patienten mit Plaque-Psoriasis in der Studienpopulation identifiziert. Versicherte, die im Zeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens eine stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnosen) oder eine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnosen) mit einem der folgenden ICD-10-GM Codes für Plaque-Psoriasis erhielten, wurden als Patienten mit Plaque-Psoriasis identifiziert:

- L40.0 Psoriasis vulgaris
- L40.8 Sonstige Psoriasis
- L40.9 Psoriasis, nicht näher bezeichnet

Diese ICD-10-GM Codes waren analog zum Aufgriff der Prävalenz und Inzidenz in Abschnitt 3.2.3.

Außerdem durfte für die identifizierten Versicherten in den jeweiligen Gruppen im Zeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2019 keiner der oben genannten ICD-10-GM Codes als gesicherte „Ausschlussdiagnose“ kodiert worden sein. Explizit aus der Analyse ausgeschlossen wurden ferner Versicherte, die im Zeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2019 eine Diagnose mit dem ICD-10-GM Code L40.5 für PsA erhielten, da durch die zusätzliche Gelenkbeteiligung andere Therapieempfehlungen gelten (176, 177).

3. Herleitung erwachsener Patienten mit Plaque-Psoriasis

Im dritten Herleitungsschritt wurde die Population der bis hier her identifizierten Versicherten aus der InGef-Datenbank auf die Erwachsenen eingeschränkt, da Bimekizumab nur für diese Patientenpopulation zugelassen ist. Es wurden im Folgenden nur diejenigen Versicherten weiter bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der ersten Plaque-Psoriasis-Diagnose im Jahr 2019 mindestens 18 Jahre alt waren.

4. Herleitung für das Teilanwendungsgebiet A

Das Teilanwendungsgebiet A umfasst erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. In zwei Herleitungsschritten wurden Versicherte in der Datenbank identifiziert, denen im Jahr 2019 im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie ein Biologikum verschrieben worden war. Über den Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Code wurden zunächst diejenigen Versicherten aufgegriffen, die im Zeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens eine Verschreibung einer versorgungsrelevanten Biologika-Therapie erhalten haben. Dieser Aufgriff wurde in enger Zusammenarbeit mit einem Team von Psoriasis-Experten diskutiert und entwickelt. Im nächsten Schritt wurde für die identifizierten Patienten geprüft, ob im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zur ersten Biologika-Verschreibung in 2019 mindestens eine weitere Verschreibung einer versorgungsrelevanten, systemischen Therapie (konventionelle systemische Therapie, Biologikum oder Apremilast) erfolgt ist.

In die Population des Teilanwendungsgebiets A wurden alle Versicherten eingeschlossen für die bis zur ersten Biologika-Verschreibung im Jahr 2019 im gesamten Vorbeobachtungszeitraum der Datenbank (seit 01.01.2014) keine Verordnung einer systemischen Plaque-Psoriasis Therapie gefunden wurde. Da gemäß der deutschen S3-Leitlinie nur Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis mit einer systemischen Therapie behandelt werden sollen, ist davon auszugehen, dass nach dem Aufgriff ausschließlich diese Patienten in der Population enthalten sind. Ein Vorbeobachtungszeitraum von gut fünf Jahren wird für die vorliegende Auswertung als ausreichend lang angesehen, da es sich bei einer Plaque-Psoriasis um eine chronische und nicht heilbare Erkrankung handelt. Patienten, die aufgrund einer hohen Krankheitslast bereits vor 2014 systemisch therapiert werden mussten und ihre Therapie abgebrochen haben, sollten in der Regel nicht bis ins Jahr 2019 ohne systemische Therapie ausgekommen sein.

Alle wie oben beschrieben identifizierte Versicherte, die im Jahr 2019 außerdem einen Therapiewechsel innerhalb der systemischen Therapien vollzogen haben (siehe Herleitung der Population im Teilanwendungsgebiet B, Modul 3B, Abschnitt 3.2.4), wurden dem Teilanwendungsgebiet B zugeordnet.

5. Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland

Der Anteil der Patienten im Teilanwendungsgebiet A in der Forschungsdatenbank wurde auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet. Da die Stichprobenpopulation der Forschungsdatenbank bereits auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der Gesamtbevölkerung in Deutschland adjustiert war, musste keine weitere Adjustierung vorgenommen werden (164).

Die Hochrechnung wurde wie folgt durchgeführt:

$$\frac{\text{Anzahl der identifizierten Patienten (2019)} \times \text{Gesamtbevölkerung in Deutschland (2019)}}{\text{Anzahl der Versicherten in der Stichprobe (2014 bis 2019)}}$$

Die Angabe zur Gesamtbevölkerung in Deutschland für 2019 wurde den Daten des DESTATIS entnommen (Bevölkerungsstand am Stichtag 31.12.2019: 83.166.711) (165).

6. Hochrechnung auf die deutsche GKV-Patientenpopulation

Aus der Anzahl der Patienten, die im Jahr 2019 in einer GKV versichert waren, und der Gesamtbevölkerung in Deutschland von 2019 wurde ein prozentualer Anteil berechnet (Patienten in einer GKV, Jahresdurchschnitt in 2019: 73.052.555; Bevölkerungsstand am Stichtag 31.12.2019: 83.166.711) (165, 166).

Dieser Anteil wurde auf die extrapolierte Anzahl an Patienten in der Gesamtbevölkerung in Deutschland (siehe Herleitungsschritt 5) angewendet.

Weitere methodische Aspekte

Die Herleitung der Patienten im Teilanwendungsgebiet A auf Basis von Versorgungsdaten liefert aufgrund von klar definierten, transparenten Aufgreifkriterien und einer repräsentativen Datenbank belastbare Ergebnisse. Nichtsdestotrotz können sich durch die retrospektive Datenanalyse, eventuell unvollständig kodierte Daten oder die limitierten Informationen über die Patienten in der Datenbank auch Unsicherheiten ergeben. Um diesen Unsicherheiten entgegenzuwirken, wurde mithilfe des Clopper-Pearson-Intervalls ein 95 %-KI bestimmt (167).

Die Berechnungen basieren auf ungerundeten Zahlen. Für die Darstellung der Patientenzahlen wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.

Ergebnis zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung in Deutschland

Die Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.

Die zur Herleitung der Zielpopulation relevanten Herleitungsschritte sowie die Anzahl der Patienten in der entsprechenden Population sind in Tabelle 3-8 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Teilanwendungsgebiet A) in Deutschland im Jahr 2019

Schritt	Population	Anzahl der Patienten
1	Studienpopulation in der InGef-Datenbank (durchgängig beobachtbar vom 01.01.2014 bis 31.12.2019)	3.265.046 ^a
2	Patienten mit Plaque-Psoriasis in 2019	79.725 ^a
3	Erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis	78.515 ^a
4a	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen ^b	773 ^a
4b	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen und die im Jahr 2019 keinen Therapiewechsel innerhalb der systemischen Therapien vollzogen haben (Ausschluss von Patienten, die beiden Teilanwendungsgebieten zugeordnet werden konnten)	649 ^a (Ausschluss von 124 Patienten) ^a
5	Patienten aus Herleitungsschritt 4b, hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland	16.531 [15.284;17.853] ^c
6	Patienten aus Herleitungsschritt 5, die in einer GKV versichert sind	14.521 [13.425; 15.682] ^d

Schritt	Population	Anzahl der Patienten
a:	Anzahl der Patienten aus der InGef-Datenbank, die durchgängig von 2014 - 2019 in der GKV versichert und in der Datenbank beobachtbar waren.	
b:	Teilanwendungsgebiet A	
c:	Hochrechnung auf die Anzahl der Patienten in Deutschland inklusive 95 %-KI	
d:	Hochrechnung auf die Anzahl der GKV-Patienten in Deutschland inklusive 95 %-KI	
Quelle: (170, 171)		

Als Ausgangswert für die Berechnung der Zielpopulation diente die Anzahl an Versicherten, die in den Jahren 2014 bis 2019 durchgängig in einer GKV versichert waren, sowie durchgängig in der Forschungsdatenbank beobachtet wurden (3.265.046 Versicherte).

Wie in Herleitungsschritt 2 beschrieben, wurde eine Einschränkung auf Patienten mit einer gesicherten Diagnose einer Plaque-Psoriasis (L40.0, L40.8 oder L40.9) im Jahr 2019 vorgenommen, wobei Patienten mit gesicherter Ausschlussdiagnose für einen der gelisteten Codes oder Patienten mit L40.5 Kodierung nicht berücksichtigt wurden. Im Jahr 2019 haben 79.725 Versicherte in der InGef-Datenbank eine gesicherte Plaque-Psoriasis Diagnose erhalten.

In einem dritten Herleitungsschritt wurde die Population auf erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) eingeschränkt, für die Bimekizumab ausschließlich zugelassen ist (106). Durch diese Einschränkung ergab sich eine Anzahl von 78.515 Versicherten in der InGef-Datenbank.

Für die Herleitung der Patienten im Teilanwendungsgebiet A, also derjenigen Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen, wurden diejenigen Patienten in der InGef-Datenbank identifiziert, die im Jahr 2019 ein versorgungsrelevantes Biologikum verschrieben bekommen haben und in dem Beobachtungszeitraum zuvor (2014 bis zur Verschreibung des Biologikums in 2019) keine systemische Therapie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis erhalten haben. Aufgrund der Biologika-Verschreibung ist anzunehmen, dass nach dem Aufgriff ausschließlich Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der Patientenpopulation enthalten sind.

Für 773 von 1.631 Versicherten, die im Jahr 2019 ein Biologikum verschrieben bekommen hatten, war dies die erste systemische Therapie. Davon durchliefen jedoch 124 Versicherte im selben Jahr noch einen Therapiewechsel innerhalb der systemischen Therapien, sodass diese der Population im Teilanwendungsgebiet B zugerechnet werden. Hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland ergibt sich somit eine Anzahl von 16.531 Patienten für das Teilanwendungsgebiet A: $[(773-124) \times 83.166.711] / 3.265.046 = 16.531$

Die errechneten Patientenzahlen beruhen auf Krankenkassendaten aus dem Jahr 2019. Unter Berücksichtigung der steigenden Prävalenz (Abschnitt 3.2.3) und des demografischen Wandels bei etwa gleichbleibender Bevölkerung in Deutschland liegen die Patientenzahlen zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung wahrscheinlich geringfügig höher.

Ausgehend von der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A mit 16.531 Patienten wurde die Anzahl der Patienten in der GKV auf Grundlage des Anteils der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung in Deutschland hergeleitet.

Unter Berücksichtigung einer Gesamtbevölkerung von 83.166.711 Einwohner am Stichtag 31.12.2019 sowie einer Anzahl von 73.052.555 gesetzlich Versicherten im Jahr 2019 ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von 87,84 % (165, 166).

Ausgehend von diesem Anteil errechnet sich eine Anzahl an GKV-Patienten in der vorliegenden Zielpopulation von 14.521 Versicherten.

Diskussion der methodischen und sonstigen Limitationen der Herleitung

Zur Herleitung der Anzahl an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen (Teilanwendungsgebiet A), wurde eine GKV-Routinedatenanalyse auf Basis von Daten des InGef durchgeführt. Es gilt als belegt, dass erkrankungsbezogene Daten des InGef auf die deutsche Gesamtbevölkerung übertragbar sind. Daher beruht die Herleitung auf einer validen und bereits anerkannten Methode. Ein Vergleich dieser Herleitung mit älteren Daten ist nur bedingt möglich, weil sich sowohl die Definition dieses Teilanwendungsgebiets als auch die Therapiesituation geändert hat. Die in Abschnitt 3.2.2 beschriebene Unterversorgung mit Biologika aber auch mit anderen systemischen Therapien in der First-Line-Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis könnte zu einer Unterschätzung führen. Zudem wurden in der GKV-Routinedatenanalyse nur die Patienten identifiziert, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie für ein Biologikum indiziert sind und dieses auch tatsächlich verordnet bekommen haben. Somit kann angenommen werden, dass nicht alle Patienten, für die eine First-Line-Therapie mit einem Biologikum infrage kommen auch berücksichtigt wurden.

Die Zuordnung der Patienten in die Zielpopulation von Teilanwendungsgebiet B, die im Jahr 2019 nach einer erstmaligen systemischen Therapie mit einem Biologikum auf eine andere systemische Therapie gewechselt sind, führt weiterhin zu einer Unterschätzung der Zielpopulation. Durch die Verfügbarkeit von immer besseren Therapiemöglichkeiten können die Patienten nun länger zufriedenstellend mit ihrer initialen Therapie behandelt werden, sodass Therapiewechsel reduziert werden.

Der Einschluss der ICD-10-GM Codes L40.8 und L40.9 berücksichtigt, dass in der klinischen Praxis häufig auch unspezifische Codes verwendet werden, obwohl eine spezifische Diagnose gestellt wurde (168). Eine Herleitung der Zielpopulation unter Berücksichtigung von ausschließlich dem L40.0 ICD-10-GM Code als Sensitivitätsanalyse bestätigt die Ergebnisse der Untersuchung vom IGES, nach der spezifische und unspezifische Diagnosen häufig gleichzeitig vorkommen. Eine Berücksichtigung von ausschließlich dem L40.0 ICD-10-GM Code (Sensitivitätsanalyse) führte zu einer deutlichen Unterschätzung der Patientenzahlen (170, 171).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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
Bimekizumab	Teilanwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen	Beträchtlich	14.521 [13.425; 15.682]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein medizinischer Zusatznutzen liegt für Bimekizumab für das gesamte Teilanwendungsgebiet A vor. Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein medizinischer Zusatznutzen besteht, entsprechen daher der Anzahl der GKV-Patienten im Teilanwendungsgebiet A (siehe Tabelle 3-7). Die Herleitung der Patientenzahlen wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Für die Beschreibung der Erkrankung und die Charakterisierung der Zielpopulation sowie für die Erläuterungen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank PubMed durchgeführt. Darüber hinaus wurden Quellen der UCB Pharma GmbH herangezogen. Des Weiteren wurden Informationen aus den deutschen und internationalen Leitlinien (26, 59, 80) sowie aus den Fachinformationen der in der Indikation Psoriasis zugelassenen Arzneimittel entnommen (73-79, 83-91, 93-103).

Bei der Darstellung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde eine GKV-Routinedatenanalyse herangezogen (167, 170, 171). Diese wurde in Übereinstimmung mit der Leitlinie „Gute Epidemiologischer Praxis“ bzw. „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse“ sowie mittels „Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen Version 2“ (STROSA2) durchgeführt. Die Analyse wurde detailliert im Studienprotokoll a priori definiert und beschrieben (167). Gemäß STROSA2 wurden die Ergebnisse der Sekundärdatenanalyse in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 sowie im Studienbericht (170) systematisch berichtet und deren Limitation diskutiert. Zur externen Validierung der Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse zur Prävalenz und Inzidenz wurden in einer orientierenden Literaturrecherche die aktuellen epidemiologischen Publikationen identifiziert und mit den Ergebnissen der Analyse verglichen.

Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des Statistischen Bundesamtes (165) bzw. des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (166).

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. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509.
2. Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R. Stress and quality of life in psoriasis: an update. *Int J Dermatol.* 2011;50(7):783-792.
3. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;139(5):846-850.
4. Feldman SR, Malakouti M, Koo JY. Social impact of the burden of psoriasis: effects on patients and practice. *Dermatol Online J.* 2014;20(8).
5. International Federation of Psoriasis Association (IFPA). Psoriasis can be disabling, but shouldn't be a barrier to full participation in society. 0000.
6. Hawro M, Maurer M, Weller K, Maleszka R, Zalewska-Janowska A, Kaszuba A, et al. Lesions on the back of hands and female gender predispose to stigmatization in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):648-654 e642.
7. Lakuta P, Marcinkiewicz K, Bergler-Czop B, Brzezinska-Wcislo L, Slomian A. Associations between site of skin lesions and depression, social anxiety, body-related emotions and feelings of stigmatization in psoriasis patients. *Adv Dermatol Allergol.* 2018;35(1):60-66.
8. Burgos-Pol R, Martinez-Sesmero JM, Ventura-Cerda JM, Elias I, Caloto MT, Casado MA. The Cost of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in 5 European Countries: A Systematic Review. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(7):577-590.
9. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983-994.
10. Palfreeman AC, McNamee KE, McCann FE. New developments in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: a focus on apremilast. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:201-210.
11. Weigle N, McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician.* 2013;87(9):626-633.
12. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii24-15.
13. Dopytalska K, Sobolewski P, Blaszczyk A, Szymanska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia.* 2018;56(6):392-398.
14. World Health Organization (WHO). Global Report on psoriasis. World Health Organization. 2016.
15. Griffiths CE, Clark CM, Chalmers RJ, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess.* 2000;4(40):1-125.
16. Augustin M, Reich K, Blome C, Schafer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):580-585.
17. Spehr C AM, Rustenbach SJ, Mrowietz U, Strömer K, Radtke M,. Poster: Routineversorgung der Psoriasis - Baseline Daten aus dem deutschen Psoriasis-Register PsoBest (vorgestellt auf der DKVF 2016 in Berlin). 2016.
18. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):206-212.
19. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician.* 2017;63(4):278-285.

20. 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 Derm Venereol.* 2010;90(2):147-151.
21. Boehncke WH, Boehncke S, Schon MP. Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *BMJ.* 2010;340:b5666.
22. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159 Suppl 2:2-9.
23. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26 Suppl 2:3-11.
24. Valaiyaduppu Subas S, Mishra V, Busa V, Antony I, Marudhai S, Patel M, et al. Cardiovascular Involvement in Psoriasis, Diagnosing Subclinical Atherosclerosis, Effects of Biological and Non-Biological Therapy: A Literature Review. *Cureus.* 2020;12(10):e11173.
25. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl 2):ii14-17.
26. Nast A, Altenburg L, Augustin M, Boehncke W-H, Härle P, Koza J, et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm. *J Dtsch Dermatol Ges;* 2021.
27. Armstrong AW, Schupp C, Wu J, Bebo B. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011. *PLoS One.* 2012;7(12):e52935.
28. Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatol Ther.* 2018;31(3):e12589.
29. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol.* 2006;155(4):729-736.
30. Wu Y, Mills D, Bala M. Impact of psoriasis on patients' work and productivity: a retrospective, matched case-control analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):407-410.
31. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001;137(3):280-284.
32. Schmid-Ott G, Schallmayer S, Calliess IT. Quality of life in patients with psoriasis and psoriasis arthritis with a special focus on stigmatization experience. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):547-554.
33. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D, IDI-Investigators. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(3):299-303.
34. Ryan C, Sadlier M, De Vol E, Patel M, Lloyd AA, Day A, et al. Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):978-983.
35. Meeuwis KA, de Hullu JA, van de Nieuwenhof HP, Evers AW, Massuger LF, van de Kerkhof PC, et al. Quality of life and sexual health in patients with genital psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1247-1255.
36. Molina-Leyva A, Almodovar-Real A, Carrascosa JC, Molina-Leyva I, Naranjo-Sintes R, Jimenez-Moleon JJ. Distribution pattern of psoriasis, anxiety and depression as possible causes of sexual dysfunction in patients with moderate to severe psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3):338-345.

37. Kim GE, Seidler E, Kimball AB. Effect of Age at Diagnosis on Chronic Quality of Life and Long-Term Outcomes of Individuals with Psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2014;32(5):656-662.
38. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(3 Pt 1):401-407.
39. Elewski BE, Puig L, Mordin M, Gilloteau I, Sherif B, Fox T, et al. Psoriasis patients with psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 response achieve greater health-related quality-of-life improvements than those with PASI 75-89 response: results from two phase 3 studies of secukinumab. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(6):492-499.
40. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):450-456.
41. Crow JM. Psoriasis uncovered. *Nature.* 2012;492(7429):S50-51.
42. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol.* 2013;168(6):1303-1310.
43. Ferrandiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(5):504-509.
44. Chang YT, Chen TJ, Liu PC, Chen YC, Chen YJ, Huang YL, et al. Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance database in Taiwan. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(3):262-266.
45. Plunkett A, Marks R. A review of the epidemiology of psoriasis vulgaris in the community. *Australas J Dermatol.* 1998;39(4):225-232.
46. Brandrup F, Green A. The prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol.* 1981;61(4):344-346.
47. Schäfer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland – Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. *Gesundheitswesen.* 2011;73:308-313.
48. Lesuis N, Befrits R, Nyberg F, van Vollenhoven RF. Gender and the treatment of immune-mediated chronic inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and psoriasis: an observational study. *BMC Med.* 2012;10:82.
49. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakhrazadeh S, et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol.* 2014;171(1):137-147.
50. Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open.* 2015;5(1):e006450.
51. Springate DA, Parisi R, Kontopantelis E, Reeves D, Griffiths CE, Ashcroft DM. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):650-658.
52. Duarte GV, Porto-Silva L, de Oliveira MFP. Epidemiology and treatment of psoriasis: a Brazilian perspective. *Psoriasis: Targets and Therapy.* 2015;5:55-64.
53. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377-385.

54. Enamandram M, Kimball AB. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):287-289.
55. Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, Inoko H. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol.* 2012;39(3):231-241.
56. Vazquez Lopez F, Gonzalez-Lara L, Martin JS, Argenziano G. Teaching with dermoscopy: revealing the subsurface morphology of Auspitz's sign and psoriasis. *Int J Dermatol.* 2014;53(5):e322-324.
57. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. 2004.
58. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-216.
59. 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. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1-10.
60. van de Kerkhof PC, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, et al. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(10):2002-2010.
61. Ronholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11).
62. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(10):679-691.
63. Schurich A, Raine C, Morris V, Ciurtin C. The role of IL-12/23 in T cell-related chronic inflammation: implications of immunodeficiency and therapeutic blockade. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(2):246-254.
64. Yu JS, Hamada M, Ohtsuka S, Yoh K, Takahashi S, Miaw SC. Differentiation of IL-17-Producing Invariant Natural Killer T Cells Requires Expression of the Transcription Factor c-Maf. *Front Immunol.* 2017;8:1399.
65. Toussirot E, Saas P. MAIT cells: potent major cellular players in the IL-17 pathway of spondyloarthritis? *RMD Open.* 2018;4(2):e000821.
66. Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, Lundsgaard D, Iversen L, Kragballe K. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol.* 2009;160(2):319-324.
67. Bartlett HS, Million RP. Targeting the IL-17-T(H)17 pathway. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(1):11-12.
68. Stewart TJ, Tong W, Whitfeld MJ. The associations between psychological stress and psoriasis: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2018;57(11):1275-1282.
69. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingard E, Stahle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(5):492-497.
70. Strober BE, van der Walt JM, Armstrong AW, Bourcier M, Carvalho AVE, Chouela E, et al. Clinical Goals and Barriers to Effective Psoriasis Care. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9(1):5-18.
71. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;29(4):645-648.
72. Blome C, Gosau R, Radtke MA, Reich K, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(2):69-78.

73. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Elidel[®] 10 mg/g Creme (Stand 10/2018). 2018.
74. LEO Pharma A/S. Fachinformation Protopic[®] 0,1 % Salbe (Stand 08/2020). 2020.
75. Almirall Hermal GmbH. Fachinformation Psoradexan[®]/mite/forte (Stand 12/2016). 2016.
76. Almirall Hermal GmbH. Fachinformation Monovo[®] 1 mg/g Salbe (Stand 04/2017). 2017.
77. Almirall Hermal GmbH. Fachinformation Monovo[®] 1 mg/g Creme (Stand 04/2017). 2017.
78. LEO Pharma A/S. Fachinformation Daivonex[®] 50 µg/g Salbe (Stand 01/2020). 2020.
79. LEO Pharma A/S. Fachinformation Daivonex[®] 50 Mikrogramm/g Creme (Stand 11/2017). 2017.
80. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W-H, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris 2021 Appendix A: „Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition“ Fortbestand der Empfehlungen vom Update 2015. 2021.
81. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG. Fachinformation Teer Linola[®] Fett (Stand 05/2017). 2017.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie (vom 13. März 2008). 2008.
83. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Immunosporin[®] Weichkapseln (Stand 02/2021). 2021.
84. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Sandimmun[®] Optoral Weichkapseln (Stand 02/2021). 2021.
85. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Sandimmun[®] Optoral 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand 02/2021). 2021.
86. Biogen GmbH. Fachinformation Fumaderm[®] initial, Fumaderm[®] (Stand 10/2020). 2020.
87. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL[®] Tabletten (Stand 07/2020). 2020.
88. Dermapharm AG. Fachinformation Acicutan[®] 10 mg Hartkapseln, Acicutan[®] 25 mg Hartkapseln (Stand 12/2020). 2020.
89. Amgen Europe B.V. Fachinformation Otezla[®] Filmtabletten (Stand 04/2020). 2020.
90. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand 04/2021). 2021.
91. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira[®] 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira[®] 80 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand 04/2021). 2021.
92. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia[®] 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 10/2020). 2020.
93. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel[®] 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand 09/2020). 2020.
94. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel[®] 25 mg (Stand 09/2020). 2020.
95. Janssen Biologics B.V. Fachinformation REMICADE[®] 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 10/2020). 2020.
96. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel[®] 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand 09/2020). 2020.

97. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung, STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 03/2021). 2021.
98. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze, Skyrizi® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 05/2021). 2021.
99. Almirall S.A. Fachinformation Ilumetri 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 04/2019). 2019.
100. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung (Stand 12/2020). 2020.
101. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Taltz® (Stand 01/2021). 2021.
102. LEO Pharma A/S. Fachinformation Kyntheum® (Stand 07/2020). 2020.
103. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx® 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 02/2021). 2021.
104. Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB). Patientenleitlinie zur Behandlung der Psoriasis der Haut. 2018. p. 1-39.
105. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis). 2018.
106. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx® (Stand 08/2021). 2021.
107. Elgendi A, Nada H, Mosbeh AS, Maatouk M, Abulghany M, Gulliver W. Depression Over Psoriasis: Assessment of associated Relief by addition of ADalimumab for the treatment of Psoriasis: Observational study (DORADO - Ps). *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*. 2015;19(1):15-20.
108. Ighani A, Partridge ACR, Shear NH, Lynde C, Gulliver WP, Sibbald C, et al. Comparison of Management Guidelines for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Review of Phototherapy, Systemic Therapies, and Biologic Agents. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(2):204-221.
109. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74(4):423-441.
110. Lacour JP, Bewley A, Hammond E, Hansen JB, Horne L, Paul C, et al. Association Between Patient- and Physician-Reported Outcomes in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis Treated with Biologics in Real Life (PSO-BIO-REAL). *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(5):1099-1109.
111. Madelung M, Kostev K. Verordnungsbasierte Prävalenz der Biologika-Therapie bei Patienten mit Psoriasis, rheumatoider Arthritis und entzündlichen Darmerkrankungen. *Monitor Versorgungsforschung*. 2019;12:61-64.
112. Kerdel F, Zaiac M. An evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail to meet treatment goals. *Dermatol Ther*. 2015;28(6):390-403.
113. Augustin M. Psoriasisstherapie: "Viel Licht und viel Schatten". In: Storre L-M, editor. *Ärztliches Journal* 2018.
114. Augustin M, Enk AH, von Kledrowski R, Körber A, Maaßen D, Mrowietz U, et al. Einsatz von Systemtherapeutika und Biologika in der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris. *PsoNet Magazin*. 2017;4(1.2017):1-27.

115. 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). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-566.
116. Reich K, Augustin M, Thaci D, Pinter A, Leutz A, Hennekes C, et al. A 24-week multicentre, randomized, open-label, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ixekizumab vs. fumaric acid esters and methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis naive to systemic treatment. *Br J Dermatol.* 2020;182(4):869-879.
117. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1109-1117.
118. Sticherling M, Mrowietz U, Augustin M, Thaci D, Melzer N, Hentschke C, et al. Secukinumab is superior to fumaric acid esters in treating patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatments: results from the randomized controlled PRIME trial. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):1024-1032.
119. Thaci D, Pinter A, Sebastian M, Termeer C, Sticherling M, Gerdes S, et al. Guselkumab is superior to fumaric acid esters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatment: results from a randomized, active-comparator-controlled phase IIIb trial (POLARIS). *Br J Dermatol.* 2020;183(2):265-275.
120. Thaci D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):400-409.
121. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405-417.
122. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418-431.
123. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaci D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390(10091):276-288.
124. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2016;375(4):345-356.
125. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386(9993):541-551.

126. Papp K, Thaci D, Reich K, Riedl E, Langley RG, Krueger JG, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;173(4):930-939.
127. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10148):650-661.
128. Guerriero F, Orlando V, Monetti VM, Russo V, Menditto E. Biological therapy utilization, switching, and cost among patients with psoriasis: retrospective analysis of administrative databases in Southern Italy. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:741-748.
129. Schabert VF, Watson C, Joseph GJ, Iversen P, Burudpakdee C, Harrison DJ. Costs of tumor necrosis factor blockers per treated patient using real-world drug data in a managed care population. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(8):621-630.
130. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, Papp KA, Yamauchi P, Armstrong A, et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021.
131. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021.
132. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5):871-881 e871-830.
133. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):273-286.
134. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):241-251.
135. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, Toth D, Morita A, Balki SA, et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):27-36 e21.
136. Duffin KC, Yeung H, Takeshita J, Krueger GG, Robertson AD, Troxel AB, et al. Patient satisfaction with treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in clinical practice. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):672-680.
137. De Simone C, Amerio P, Amoroso G, Bardazzi F, Campanati A, Conti A, et al. Immunogenicity of anti-TNFalpha therapy in psoriasis: a clinical issue? *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(12):1673-1682.
138. Curtis J, Grabner M, Burge R, Teng C, Shan M, Garrelts A, et al. Healthcare Resource Utilization and Costs In Patients With Psoriasis Who Switched To Biologic Or Phosphodiesterase 4 Inhibitor Therapies Due To Inadequate Response (Poster). *Virtual ISPOR 2021*. 2021.
139. Maroof A, Okoye R, Smallie T, Baeten D, Archer S, Simpson C, et al. Bimekizumab Dual Inhibition of IL-17A and IL-17F Provides Evidence of IL-17F Contribution to Chronic Inflammation in Disease-Relevant Cells [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 69 (suppl 10). 2017.

140. Glatt S, Baeten D, Baker T, Griffiths M, Ionescu L, Lawson ADG, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):523-532.
141. Gaffen SL, Kramer JM, Yu JJ, Shen F. The IL-17 cytokine family. *Vitam Horm.* 2006;74:255-282.
142. Kolbinger F, Loesche C, Valentin MA, Jiang X, Cheng Y, Jarvis P, et al. beta-Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):923-932 e928.
143. Caruso R, Sarra M, Stolfi C, Rizzo A, Fina D, Fantini MC, et al. Interleukin-25 inhibits interleukin-12 production and Th1 cell-driven inflammation in the gut. *Gastroenterology.* 2009;136(7):2270-2279.
144. Kreuger J, Oliver R, Glatt S, Page M, Edwards H, Garcet S, et al. Bimekizumab in moderate to severe plaque psoriasis: evaluation of clinical and molecular evidence to understand maintenance of response (Poster). *Genome Informatics (Virtual Conference) 2020, September 14–16 2020.* 2020.
145. Papp KA, Merola JF, Gottlieb AB, Griffiths CEM, Cross N, Peterson L, et al. Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: Results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(2):277-286 e210.
146. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Langley RG, Armstrong A, Warren RB, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10273):487-498.
147. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, Pinter A, Reich K, Vender R, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10273):475-486.
148. Blauvelt A, Papp KA, Merola JF, Gottlieb AB, Cross N, Madden C, et al. Bimekizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: 60-week results from BE ABLE 2, a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2b extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1367-1374.
149. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Report PS0009. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Bimekizumab In Adult Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis. 2020.
150. UCB Biopharma SRL. Interim Clinical Study Report PS0015. A multicenter, randomized, double-blind, Secukinumab-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of Bimekizumab in adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis. 2020.
151. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Report PS0008. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind study with an active-controlled initial treatment period followed by a dose-blind maintenance treatment period to evaluate the efficacy and safety of Bimekizumab in adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis. 2020.

152. Burmester GR, Durez P, Shestakova G, Genovese MC, Schulze-Koops H, Li Y, et al. Association of HLA-DRB1 alleles with clinical responses to the anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(1):49-55.
153. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schafer I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol*. 2011;165(4):865-873.
154. Augustin M, Chapnik J, Gupta S, Buesch K, Radtke M. Psoriasis verursacht hohe Kosten, mindert die Produktivität am Arbeitsplatz und verringert die Lebensqualität. *Akt Dermatol*. 2011(37):353-359.
155. Celgene GmbH. Modul 3A. Apremilast (Otezla®). 2015.
156. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology*. 2008;216(4):366-372.
157. Novartis Pharma GmbH. Modul 3A. Secukinumab (Cosentyx®). 2015.
158. Novartis Pharma GmbH. Modul 3A. Secukinumab (Cosentyx®). 2017.
159. LEO Pharma GmbH. Modul 3A. Brodalumab (Kyntheum®). 2017.
160. Lilly Deutschland GmbH. Modul 3A. Ixekizumab (Taltz®). 2017.
161. Janssen. Modul 3A. Guselkumab (Tremfya®). 2017.
162. Almirall Hermal GmbH. Modul 3A. Tildrakizumab (Ilumetri®). 2018.
163. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Modul 3A. Risankizumab (Skyrizi™). 2019.
164. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(1):106-109.
165. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Fortschreibung des Bevölkerungsstandes (Bevölkerung: Deutschland, Stichtag; Code 12411-0001): 2021. Aufgerufen am: 02.07.2021. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1607412843971&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
166. Bundesgesundheitsministerium (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2019 (Stand: 14. April 2020): 2021. Aufgerufen am: 02.07.2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
167. UCB Pharma GmbH. Real World Evidence Database Study Protocol. Claims data analysis of the incidence and prevalence of PsO as well as patients with moderate to severe PsO who are eligible for systemic therapy in Germany. 2021.
168. IGES Institut GmbH. Bewertung der Kodierqualität von vertragsärztlichen Diagnosen (Eine Studie im Auftrag des GKV-Spitzenverbands in Kooperation mit der BARMER GEK). 2012.
169. Augustin M, Glaeske G, Hagenström K. Psoriasisreport. Prävention, Versorgung und Innovation. (Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2017–2019). 2021.
170. Xcenda GmbH. Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Bimekizumab. 2021.
171. UCB Pharma GmbH. Berechnungen zur Prävalenz, Inzidenz und Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland. 2021.

172. Grellmann C, Dombrowsky W, Fabricius V, Suruki R, Sheahan A, Joeres L. Epidemiology and Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Psoriasis in Germany: A Real-World Evidence Study. *Adv Ther.* 2021;38(1):366-385.
173. Jacob C, Meier F, Neidhardt K, Jugl S, Walker J, Braun S, et al. Epidemiology and costs of psoriatic arthritis in Germany – A retrospective claims data analysis. *Value in Health.* 2016;19.
174. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ.* 2020;369:m1590.
175. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tildrakizumab. 2019.
176. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1060-1071.
177. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):499-510.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen (1).

Für das Teilanwendungsgebiet A „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen“ hat der G-BA als zVT die Wirkstoffe Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab bestimmt (2). Im Folgenden werden sowohl für Bimekizumab als zu bewertendes Arzneimittel (zbAM) als auch für die genannten Wirkstoffe der zVT die Kosten für die GKV dargestellt.

Da Psoriasis-Patienten aufgrund ihrer chronischen Erkrankung kontinuierlich und meist ein Leben lang therapiert werden müssen, werden initiale Induktionstherapien analog zu den vorangegangenen G-BA Beschlüssen zu Secukinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis (Vorgangsnummern 2015-06-01-D-167 und 2017-03-01-D-276) bei der Kostenberechnung in Abschnitt 3.3 nicht berücksichtigt, da diese bezogen auf die Gesamtkosten einer Psoriasis-Therapie vernachlässigbar gering sind (3-6). Zudem wird keine maximale Anwendungsdauer angegeben.

Sofern Arzneimittel einer Festbetragsgruppe zugeordnet sind, wird für die Kostenberechnung der Festbetrag herangezogen. Ist ein Wirkstoff keiner Festbetragsgruppe zugeordnet, so werden die Preise der LAUER-TAXE[®] entnommen und das wirtschaftlichste Fertigarzneimittel für die Kostenberechnung berücksichtigt. Wenn für ein Präparat mehrere Packungsgrößen zur Auswahl stehen, wird die wirtschaftlichste Packungsgröße der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Die Berechnungen wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt, sofern nicht anders ausgewiesen (7). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte in Abschnitt 3.3 bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bimekizumab (Bimzelx [®])	Teilanwendungsgebiet A	<u>kontinuierlich:</u> alle acht Wochen (320 mg s. c.)	6,5	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab ^c (z. B. Humira [®])	Teilanwendungsgebiet A	<u>kontinuierlich:</u> alle zwei Wochen (40 mg oder 80 mg s. c.) oder wöchentlich (40 mg s. c.)	26,1 oder 52,1	1
Guselkumab (Tremfya [®])	Teilanwendungsgebiet A	<u>kontinuierlich:</u> alle acht Wochen (100 mg s. c.)	6,5	1
Ixekizumab (Taltz [®])	Teilanwendungsgebiet A	<u>kontinuierlich:</u> alle vier Wochen (80 mg s. c.)	13,0	1
Secukinumab (Cosentyx [®])	Teilanwendungsgebiet A	<u>kontinuierlich:</u> monatlich (300 mg s. c.)	12,0	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Behandlungen der Induktionstherapie werden nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Die Berechnungen wurden in Excel durchgeführt. Die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr wurden dabei auf eine Nachkommastelle gerundet.</p> <p>c: Laut Fachinformation kann die Dosierung von Adalimumab nach 16 Wochen bei Patienten, die unzureichend auf Humira 40 mg jede zweite Woche ansprechen, eine Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche von Nutzen sein. Bei Erreichen eines ausreichenden Ansprechens mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche kann die Dosierung anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden (8).</p> <p>Quellen: (1, 7-11)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bezieht sich auf das in Abschnitt 3.2.4 beschriebene Teilanwendungsgebiet A. Die Informationen bezüglich des Behandlungsmodus von Bimekizumab und den Wirkstoffen der zVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1, 8-11). Die Behandlungsdauer beläuft sich für alle Wirkstoffe auf einen Tag pro Behandlung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bimekizumab (Bimzelx [®])	Teilanwendungs- gebiet A	<u>kontinuierlich</u> : alle acht Wochen (320 mg s. c.)	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Adalimumab ^c (z. B. Humira [®])	Teilanwendungs- gebiet A	<u>kontinuierlich</u> : alle zwei Wochen (40 mg oder 80 mg s. c.) oder wöchentlich (40 mg s. c.)	26,1 oder 52,1
Guselkumab (Tremfya [®])	Teilanwendungs- gebiet A	<u>kontinuierlich</u> : alle acht Wochen (100 mg s. c.)	6,5
Ixekizumab (Taltz [®])	Teilanwendungs- gebiet A	<u>kontinuierlich</u> : alle vier Wochen (80 mg s. c.)	13,0
Secukinumab (Cosentyx [®])	Teilanwendungs- gebiet A	<u>kontinuierlich</u> : monatlich (300 mg s. c.)	12,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)^b
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Behandlungen der Induktionstherapie werden nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Die Berechnungen wurden in Excel durchgeführt. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurden dabei auf eine Nachkommastelle gerundet.</p> <p>c: Laut Fachinformation kann die Dosierung von Adalimumab nach 16 Wochen bei Patienten, die unzureichend auf Humira 40 mg jede zweite Woche ansprechen, eine Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche von Nutzen sein. Bei Erreichen eines ausreichenden Ansprechens mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche kann die Dosierung anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden (8).</p> <p>Quellen: (1, 7-11)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^b
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bimekizumab (Bimzelx [®])	Teilanwendungsgebiet A	6,5	320 mg	2.080 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab ^c (z. B. Humira [®])	Teilanwendungsgebiet A	26,1 oder 52,1	40 mg oder 80 mg	1.044 mg bis 2.088 mg
Guselkumab (Tremfya [®])	Teilanwendungsgebiet A	6,5	100 mg	650 mg
Ixekizumab (Taltz [®])	Teilanwendungsgebiet A	13,0	80 mg	1.040 mg
Secukinumab (Cosentyx [®])	Teilanwendungsgebiet A	12,0	300 mg	3.600 mg
<p>a: Die Behandlungen der Induktionstherapie werden nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Die Berechnungen wurden in Excel durchgeführt. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurden dabei auf eine Nachkommastelle gerundet.</p> <p>c: Laut Fachinformation kann die Dosierung von Adalimumab nach 16 Wochen bei Patienten, die unzureichend auf Humira 40 mg jede zweite Woche ansprechen, eine Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche von Nutzen sein. Bei Erreichen eines ausreichenden Ansprechens mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche kann die Dosierung anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden (8).</p> <p>Quellen: (1, 7-11)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 3-12 genannten Arzneimittel wurde anhand der Angaben zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit in den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel ermittelt (1, 8-11). Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe in Milligramm multipliziert.

Die Berechnung des Jahresverbrauches pro Patient wird im Folgenden am Beispiel von Bimekizumab dargestellt:

Behandlungstage (pro Patient und Jahr) x Verbrauch pro Gabe = Jahresverbrauch (pro Patient)

$$6,5 \times 320 \text{ mg} = 2.080 \text{ mg}$$

Alle weiteren Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (7).

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) in €	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €
Zu bewertendes Arzneimittel		
Bimekizumab (Bimzelx®)	6.825,89 € (2 x 2 Fertigspritzen oder -pens à 160 mg)	6.437,57 € [1,77 € ^a ; 386,55 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Adalimumab (z. B. Humira®) ^c	2.858,93 € ^d (6 Fertigspritzen oder -pens à 40 mg)	2.857,16 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^c]
	2.858,93 € ^d (3 Fertigpens à 80 mg)	2.857,16 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^c]
Guselkumab (Tremfya®)	6.091,60 € (2 Fertigspritzen oder -pens à 100 mg)	6.089,83 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Ixekizumab (Taltz®)	4.175,73 € (3 Fertigspritzen oder -pens à 80 mg)	4.173,96 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Secukinumab ^f (Cosentyx®)	5.173,49 € (3 x 2 Fertigspritzen oder -pens à 150 mg)	5.171,72 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
	5.173,49 € (3 Fertigspritzen oder -pens à 300 mg)	5.171,72 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) in €	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 € pro Packung) b: Herstellerabschlag nach § 130a SGB V c: Für Adalimumab wird beispielhaft das Originalpräparat (Humira®) angegeben. Da dieser Wirkstoff einem Festbetrag unterliegt, besteht kein Unterschied zu anderen Präparaten mit dem Wirkstoff Adalimumab. d: Festbetrag e: Gemäß § 130a Abs. 3b Satz 2 SGB V wurde bei festbetragsgebundenen Arzneimitteln ein bereits abgelöster bzw. reduzierter Generikaabschlag (durch Absenkung des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer seit dem 1. Januar 2007) nicht noch einmal berücksichtigt. Es werden ausschließlich die tatsächlichen Herstellerabschläge herangezogen, die in der LAUER-TAXE® ausgewiesen sind. f: Die empfohlene, monatliche Erhaltungsdosis beträgt 300 mg Secukinumab als subkutane Injektion. Jede 300 mg-Dosis wird in Form von einer subkutanen Injektion zu 300 mg oder zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht (11). Die angegebenen Packungen sind gleich wirtschaftlich. Quellen: (12)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Wirkstärken, Darreichungsformen, Packungsgrößen sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der Wirkstoffe der zVT im AWG A wurden der LAUER-TAXE® entnommen (Stand: 01.07.2021 (12)).

Für erstattungsfähige Arzneimittel, die keiner Festbetragsgruppe zugeordnet sind, ergibt sich der angegebene Preis aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive Mehrwertsteuer (MwSt.), abzüglich des Herstellerabschlags und des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 1,77 €. Für unterlagengeschützte Präparate sowie nicht festbetragsgebundene Arzneimittel wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (HAP) berücksichtigt, falls keine Ablösung innerhalb der Preisverhandlung stattgefunden hat.

Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt von 10 % auf den HAP berücksichtigt. Entsprechend § 130a Abs. 3b Satz 2 SGB V wurde bei festbetragsgebundenen Arzneimitteln ein bereits abgelöster bzw. reduzierter Generikaabschlag (durch Absenkung des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (APU) ohne MwSt. seit dem 01.01.2007) nicht noch einmal berücksichtigt.

Deshalb werden ausschließlich die tatsächlichen Herstellerabschläge herangezogen, die in der LAUER-TAXE® ausgewiesen sind. Dieses Vorgehen ermöglicht es, die effektiv zu Lasten der GKV anfallenden Jahrestherapiekosten zu kalkulieren (7).

Rabatte gemäß § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel („Generika“) bzw. Preismoratoriumsrabatte nach § 130a Abs. 3a SGB V fallen für die definierten Arzneimittel laut LAUER-TAXE® nicht an.

Es wurde jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße für die Kostenberechnung herangezogen. Falls mehrere Präparate eines Wirkstoffs zur Verfügung standen, wurde auch hier das wirtschaftlichste Präparat gewählt (7).

Für den Wirkstoff der zVT Adalimumab sind neben dem Originalpräparat Humira® auch Biosimilar-Präparate verfügbar. Alle Präparate werden der Festbetragsgruppe 1 der Stufe 2 für TNF α -Inhibitoren zugeordnet (13), sodass preislich kein Unterschied zwischen den Präparaten besteht. Biosimilar-Präparate können aufgrund des biologischen Herstellungsverfahrens eine ähnliche, jedoch keine identische Wirksamkeit gewährleisten.

Im Folgenden wird die Berechnung der anfallenden Kosten für die GKV (pro Packung), ausgehend vom APU/HAP, am Beispiel von Bimekizumab dargestellt:

1. Berechnung des Apothekeneinkaufspreises (AEP)

Der AEP ergibt sich aus dem APU/HAP zuzüglich 3,15 % Großhandelszuschlag, maximal jedoch 37,80 €, und 0,70 € Festzuschlag. Für Bimekizumab ergibt sich daher folgender AEP:

$$\begin{aligned} & \text{APU/HAP (5.522,16 €) + 3,15 \% Großhandelszuschlag (maximal jedoch 37,80 € (37,80 €) +} \\ & \text{Festzuschlag (0,70 €)} \\ & = 5.560,66 \text{ €} \end{aligned}$$

2. Berechnung des Brutto-AVP:

Der Brutto-AVP setzt sich aus dem AEP zuzüglich Apothekenzuschlägen (3 % des AEP und 8,35 €), Notfallpauschale (0,21 €) und 19 % MwSt. zusammen. Für Bimekizumab ergibt sich entsprechend der folgende Brutto-AVP:

$$\begin{aligned} & \text{AEP (5.560,66 €) + 3 \% Apothekenzuschlag (166,82 €) + fixer Apothekenzuschlag (8,35 €) +} \\ & \text{Notfallpauschale (0,21 €) + 19 \% MwSt. (1.089,85 €)} \\ & = 6.825,89 \text{ €} \end{aligned}$$

3. Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte:

Für Bimekizumab wird ein Herstellerabschlag von 7 % des HAP berücksichtigt:

$$\begin{aligned} & \text{AVP (6.825,89 €) – 7 \% Herstellerabschlag vom HAP (386,55 €) – gesetzlicher Apotheken-} \\ & \text{abschlag (1,77 €)} \\ & = 6.437,57 \text{ €} \end{aligned}$$

Es ergeben sich somit Kosten für die GKV in Höhe von 6.437,57 € pro Packung Bimekizumab (2 x 2 Fertigspritzen oder -pens à 160 mg).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bimekizumab (Bimzelx [®])	Teilanwendungsgebiet A	Untersuchung auf eine TB-Infektion	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^b	-
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab (z. B. Humira [®])	Teilanwendungsgebiet A	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich TB	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^b	-
		Untersuchung auf eine HBV-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
Guselkumab (Tremfya [®])	Teilanwendungsgebiet A	Untersuchung auf eine TB-Infektion	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^b	-
Ixekizumab (Taltz [®])	Teilanwendungsgebiet A	Untersuchung auf eine TB-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
Secukinumab (Cosentyx [®])	Teilanwendungsgebiet A	Untersuchung auf eine TB-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
<p>a: Zusätzliche GKV-Leistungen, die einmalig vor der Therapie durchgeführt werden müssen, werden der Vollständigkeit wegen gelistet, jedoch nicht zur Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.</p> <p>b: In der Fachinformation von Bimzelx[®], Humira[®] und Tremfya[®] (1, 8, 9) werden keine konkreten Labor- oder Röntgenerhebungen vorgeschrieben anhand derer die Überwachung quantifiziert werden kann. Anfallende Kosten für regelmäßige Laborleistungen (z. B. Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden ebenfalls nicht berücksichtigt.</p> <p>Quelle: (1, 7-11)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 Bimekizumab und den Wirkstoffen der zVT im AWG A entnommen (1, 8-11). Da Psoriasis-Patienten aufgrund ihrer chronischen Erkrankung kontinuierlich und meist ein Leben lang therapiert werden müssen, werden zusätzliche GKV-Leistungen, die vor Therapiebeginn, einmalig während der Induktionstherapie oder nach dem Behandlungsende durchgeführt werden müssen, bei der Kostenberechnung in Abschnitt 3.3 nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist analog zu der Berechnung der Arzneimittelkosten, bei der ebenfalls die einmalige Induktionstherapie nicht mitberücksichtigt wurde.

Während der Therapie mit Taltz[®] und Cosentyx[®] fallen laut Fachinformation keine regelmäßigen, zwingend erforderlichen zusätzlichen GKV-Leistungen an (10, 11). Einmalige Leistungen (Untersuchung auf eine Tuberkulose (TB)-Infektion vor Beginn der Therapie) werden im Folgenden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Gemäß der Fachinformation von Humira[®] müssen Patienten im Hinblick auf Infektionen, einschließlich TB, während der Behandlung engmaschig überwacht werden (8). Gemäß der Fachinformation von Bimzelx[®] bzw. Tremfya[®] sollten Patienten während der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden (1, 9). In den jeweiligen Fachinformationen ist die „Überwachung“ für keines der Präparate konkret anhand von Labor- oder Röntgenerhebungen vorgeschrieben, sodass hierzu keine konkreten GKV-Leistungen identifiziert und quantifiziert werden können. Anfallende Kosten für regelhafte Laborleistungen (z. B. Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, sollen gemäß vorangegangener Nutzenbewertungen zudem nicht abgebildet werden (14). Einmalige Leistungen wie die Untersuchung auf eine TB- (für alle Biologika) bzw. Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion (nur bei Humira[®]) vor Beginn der Therapie werden im Folgenden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	

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

Bei der Behandlung mit dem zbAM und den Wirkstoffen der zVT fallen keine notwendigen GKV-Leistungen an oder diese können nicht quantifiziert werden.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in €
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bei der Behandlung mit Bimekizumab können die notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie nicht quantifiziert werden.			
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Bei der Behandlung mit den Wirkstoffen der zVT fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an oder diese können nicht quantifiziert werden.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Es wurden zunächst die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr anhand des Jahresverbrauches an Packungen und der Arzneimittelkosten pro Packung berechnet.

Tabelle 3-17: Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und Jahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bimekizumab 160 mg (Bimzelx [®])	2.080 mg	3,25 [2.080mg / [2 x 2 à 160 mg]]	20.922,10 € [3,25 x 6.437,57 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Adalimumab 40 mg ^b (z. B. Humira [®])	1.044 mg	4,35 [1.044 mg / (6 à 40 mg)]	12.428,65 € [4,35 x 2.857,16 €]
Adalimumab 40 mg ^b (z. B. Humira [®])	2.084 mg	8,68 [2.084 mg / (6 à 40 mg)]	24.809,67 € [8,68 x 2.857,16 €]
Adalimumab 80 mg ^b (Humira [®])	2.088 mg	8,70 [2.088 mg / (3 à 80 mg)]	24.857,29 € [8,70 x 2.857,16 €]
Guselkumab 100 mg (Tremfya [®])	650 mg	3,25 [650 mg / (2 à 100 mg)]	19.791,95 € [3,25 x 6.089,83 €]
Ixekizumab 80 mg (Taltz [®])	1.040 mg	4,33 [1.040 mg / (3 à 80 mg)]	18.087,16 € [4,33 x 4.173,96 €]
Secukinumab 150 mg ^c (Cosentyx [®])	3.600 mg	4 [3.600 mg / (3 x 2 à 150 mg)]	20.686,88 € [4 x 5.171,72 €]
Secukinumab 300 mg ^c (Cosentyx [®])		4 [3.600 mg / (3 à 300 mg)]	20.686,88 € [4 x 5.171,72 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €^a
<p>a: Die Berechnungen wurden mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.</p> <p>b: Laut Fachinformation kann die Dosierung von Adalimumab nach 16 Wochen bei Patienten, die unzureichend auf Humira 40 mg jede zweite Woche ansprechen, eine Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche von Nutzen sein. Bei Erreichen eines ausreichenden Ansprechens mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche kann die Dosierung anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden (8).</p> <p>c: Die empfohlene, monatliche Erhaltungsdosis beträgt 300 mg Secukinumab als subkutane Injektion. Jede 300 mg-Dosis wird in Form von einer subkutanen Injektion zu 300 mg oder zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht (11). Beide Darreichungen sind gleich wirtschaftlich.</p> <p>Quelle: (7)</p>			

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bimekizumab 160 mg (Bimzelx [®])	Teilanwendungsgebiet A	20.922,10 €	0 €	0 €	20.922,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Adalimumab 40 mg ^b (z. B. Humira [®])	Teilanwendungsgebiet A	12.428,65 €	0 €	0 €	12.428,65 €
Adalimumab 40 mg ^b (z. B. Humira [®])	Teilanwendungsgebiet A	24.809,67 €	0 €	0 €	24.809,67 €
Adalimumab 80 mg ^b (Humira [®])	Teilanwendungsgebiet A	24.857,29 €	0 €	0 €	24.857,29 €
Guselkumab 100 mg (Tremfya [®])	Teilanwendungsgebiet A	19.791,95 €	0 €	0 €	19.791,95 €
Ixekizumab 80 mg (Taltz [®])	Teilanwendungsgebiet A	18.087,16 €	0 €	0 €	18.087,16 €
Secukinumab 150 mg oder 300 mg (Cosentyx [®])	Teilanwendungsgebiet A	20.686,88 €	0 €	0 €	20.686,88 €
<p>a: Die Berechnungen wurden mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.</p> <p>b: Laut Fachinformation kann die Dosierung von Adalimumab nach 16 Wochen bei Patienten, die unzureichend auf Humira 40 mg jede zweite Woche ansprechen, eine Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche von Nutzen sein. Bei Erreichen eines ausreichenden Ansprechens mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche kann die Dosierung anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden (8).</p> <p>Quelle: (7)</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.

Das Marktumfeld in der Indikation Psoriasis ist aufgrund kürzlicher und erwarteter Zulassungen sehr dynamisch.

Die geschätzte Anzahl an GKV Patienten in AWG A (Zielpopulation) ist in Abschnitt 3.2.4 mit 14.521 Patienten angegeben.

Aufgrund der verfügbaren etablierten und erwarteten neuen Therapieoptionen und aufgrund der in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Unterversorgung für Psoriasis-Patienten ist davon auszugehen, dass in der Versorgungsrealität die Anzahl der Patienten, die mit Bimekizumab behandelt werden deutlich unter der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bleiben wird.

Ungeachtet dessen zeigen die Studienergebnisse, dass Bimekizumab den bestehenden sehr hohen Bedarf an einer hoch wirksamen, schnell und vor allem langanhaltend wirkenden Medikation mit guter Verträglichkeit abdeckt, insbesondere für Psoriasis-Patienten, die aufgrund einer besonderen Krankheitslast für eine First-Line-Therapie mit einem Biologikum infrage kommen.

Zusammenfassend ist daher mittelfristig von einer relevanten, jedoch nicht eindeutig quantifizierbaren Marktdurchdringung in dieser Population auszugehen.

Patienten mit Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation liegen folgende Kontraindikationen vor:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive TB, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor, sodass eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation nicht vorgenommen werden kann. Es wird jedoch nur von einer kleinen Anzahl an kontraindizierten Patienten ausgegangen.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Bimekizumab im Versorgungsalltag existieren nicht. Dementsprechend werden Therapieabbrüche bei der Einschätzung des Versorgungsanteils nicht berücksichtigt.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzstudien zeigen, dass die folgenden Therapieziele von den Patienten als sehr hoch eingeschätzt werden (15, 16):

- Heilung von den Hautsymptomen (94,8 % bzw. 93,3 %)
- Schnelles Therapieansprechen (94,5 % bzw. 94,2 %)
- Unabhängigkeit vom Arzt (77,8 % bzw. 78,4 %), damit verbunden auch weniger Zeitaufwand für die Behandlung

Die Ergebnisse der Phase-III- und IIIb-Studien zeigen bei den meisten Patienten unter Bimekizumab eine schnelle Verbesserung der Hautsymptomatik und das Erreichen von Symptombefreiheit. Zudem kann Bimekizumab in längeren Abständen verabreicht werden als andere IL-17-Inhibitoren und der Wirkstoff kann durch den Patienten selbst injiziert werden.

Die aus Sicht der Patienten wichtigsten Therapieziele werden somit bei einer Behandlung mit Bimekizumab erreicht.

Differenzierung nach ambulanten und stationärem Versorgungsbereich

Generell erfolgt die Behandlung mit systemischen Therapien sowohl ambulant als auch stationär. Angesichts der üblichen Symptomatik und Versorgungsrealität in Deutschland wird von einer überwiegend ambulanten Behandlung ausgegangen.

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.

Wie in diesem Abschnitt zum Versorgungsanteil dargestellt, ist in der Versorgungsrealität davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten, die mit Bimekizumab behandelt werden, deutlich unter der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (AWG A) bleiben wird. Demnach würde die Übertragung der Jahrestherapiekosten auf die gesamte Zielpopulation (Teilanwendungsgebiet A) eine starke Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV darstellen. Wie bereits beschrieben, ist jedoch eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Bimekizumab zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer, Dosierung und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und den Wirkstoffen der zVT in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 8-11).

Die Arzneimittelkosten in den Abschnitten 3.3.3 bis 3.3.5 wurden auf Grundlage der Angaben aus der LAUER-TAXE® zum AVP und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten berechnet (Abrufdatum: 01.07.2021 (7)). Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Abschnitt 3.3.4 wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 8-11).

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. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx[®] (Stand 08/2021). 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-203, Bimekizumab (UCB4940) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Vorgangsnummer: 2015-06-01-D-167). 2015.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167). 2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) (Vorgangsnummer: 2017-03-01-D-276). 2017.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) (Vorgangsnummer: 2017-03-01-D-276). 2017.
7. UCB Pharma GmbH. Modul 3A - Berechnung der Jahrestherapiekosten für Bimekizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. 2021.
8. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand 04/2021). 2021.
9. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tremfya[®] 100 mg Injektionslösung (Stand 12/2020). 2020.
10. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Taltz[®] (Stand 01/2021). 2021.
11. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx[®] 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx[®] 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 02/2021). 2021.
12. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE[®] Online 4.0: 2021. Aufgerufen am: 02.07.2021. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2. 2020.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Risankizumab. 2019.
 15. Blome C, Gosau R, Radtke MA, Reich K, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. Arch Dermatol Res. 2016;308(2):69-78.
 16. World Health Organization (WHO). Global Report on psoriasis. World Health Organization. 2016.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation (Stand: 08/2021) von Bimzelx[®] entnommen (1).

Anwendungsgebiete

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

Anforderungen an die Diagnostik

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

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

Bimzelx[®] ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die subkutane Injektionstechnik können sich Patienten Bimzelx[®] mit der Fertigspritze oder dem Fertigpen selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält, und mit ärztlicher Nachsorge nach Bedarf. Die Patienten sind anzuweisen, die gesamte Menge Bimzelx[®] gemäß den Anweisungen für die Anwendung in der Packungsbeilage zu injizieren.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

- Haltbarkeit: 3 Jahre
- Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
- Nicht einfrieren.
- Die Fertigspritze/den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Fertigspritze/der Fertigpen kann bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) für einen einmaligen Zeitraum von maximal 25 Tagen lichtgeschützt aufbewahrt werden. Wurde das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen und unter diesen Bedingungen aufbewahrt, ist es nach 25 Tagen oder nach Ablauf des auf dem Etikett und dem Umkarton aufgedruckten Verfalldatums zu verwerfen, je nachdem was zuerst eintritt. Das Feld auf dem Umkarton steht zur Verfügung, um das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank einzutragen.

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

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis beträgt 320 mg (verabreicht als zwei subkutane Injektionen zu jeweils 160 mg) in Woche 0, 4, 8, 12, 16 und danach alle acht Wochen.

Bei Patienten, bei denen sich nach 16 Wochen der Behandlung keine Besserung zeigt, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Dieses Arzneimittel wird als subkutane Injektion verabreicht.

Geeignete Injektionsstellen sind Oberschenkel, Abdomen und Oberarm. Es ist auf einen Wechsel der Injektionsstellen zu achten. Injektionen sollten nicht in Psoriasisplaques oder Bereiche erfolgen, in denen die Haut empfindlich, geschädigt, erythematös oder verhärtet ist.

Die Fertigspritze oder der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden.

Einzeldosen von 640 mg intravenös oder 640 mg subkutan, gefolgt von 320 mg subkutan alle zwei Wochen für fünf Dosen, wurden in klinischen Studien ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

Besondere Patientengruppen

Übergewichtige Patienten

Bei einigen Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 120 kg, die bis Woche 16 keine vollständige Symptombefreiheit der Haut erreicht haben, könnten 320 mg alle 4 Wochen nach Woche 16 das Ansprechen auf die Behandlung weiter verbessern.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bimekizumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Auf Grundlage der Pharmakokinetik werden Dosisanpassungen nicht als notwendig erachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bimekizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

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

Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Infektionen

Bimekizumab kann das Risiko von Infektionen, wie Infektionen der oberen Atemwege und oraler Candidose, erhöhen.

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Anamnese sollte Bimekizumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion darf die Behandlung mit Bimekizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird.

Mit Bimekizumab behandelte Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Wenn ein Patient eine klinisch bedeutsame Infektion entwickelt oder auf eine Standardtherapie für die Infektion nicht anspricht, ist der Patient sorgfältig zu überwachen und Bimekizumab sollte bis zum Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

Untersuchung auf Tuberkulose vor Behandlungsbeginn

Vor Beginn der Behandlung mit Bimekizumab sind die Patienten auf eine TB-Infektion zu untersuchen. Bimekizumab darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden. Patienten, die Bimekizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Vorgeschichte, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Beginn der Behandlung mit Bimekizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Entzündliche Darmerkrankungen

Fälle von neuen oder Verschlechterung bestehender entzündlicher Darmerkrankungen wurden unter Bimekizumab berichtet. Bimekizumab wird bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung entwickelt oder eine vorbestehende entzündliche Darmerkrankung sich verschlechtert, sollte Bimekizumab abgesetzt werden und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Überempfindlichkeit

Unter IL-17-Inhibitoren wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen beobachtet. Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Bimekizumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Impfungen

Vor Einleitung der Therapie mit Bimekizumab sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfempfehlungen die Durchführung aller altersgemäßen Impfungen erwogen werden.

Patienten, die mit Bimekizumab behandelt werden, dürfen keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Patienten, die mit Bimekizumab behandelt werden, können inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten. Gesunde Personen, die zwei Wochen vor der Impfung mit einem inaktivierten saisonalen Grippeimpfstoff eine Einzeldosis von 320 mg Bimekizumab erhalten hatten, zeigten eine vergleichbare Antikörperantwort wie Personen, die vor der Impfung kein Bimekizumab erhalten hatten.

Sonstige Bestandteile

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

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es gibt keine direkte Evidenz für die Bedeutung von IL-17A oder IL-17F bei der Expression von Cytochrom P450 (CYP450)-Enzymen. Die Bildung einiger CYP450-Enzyme wird durch erhöhte Zytokinspiegel im Zuge chronischer Entzündungen unterdrückt. Daher können entzündungshemmende Behandlungen, etwa mit dem IL-17A- und IL-17F-Inhibitor Bimekizumab, zu einer Normalisierung der CYP450-Spiegel und zu einer damit einhergehenden geringeren Exposition von CYP450-metabolisierten Arzneimitteln führen. Daher kann eine klinisch relevante Wirkung auf CYP450-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite, bei denen die Dosis individuell angepasst wird (z. B. Warfarin), nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die mit dieser Art von Arzneimitteln behandelt werden, sollte bei Beginn einer Bimekizumab-Therapie eine therapeutische Überwachung in Betracht gezogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 17 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Bimekizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Bimzelx[®] während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bimekizumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Bimzelx[®] verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Wirkung von Bimekizumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind“ sind im Annex IID der Produktinformation zu Bimzelx[®] aufgeführt (2):

Risk-Management-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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 im RMP aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten sind in Tabelle 3-19 dargestellt (3).

Tabelle 3-19: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierbare Risiken		
Schwerwiegende Infektionen	<p>Bimzelx[®] ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>Die Anwendung ist bei Patienten mit klinisch relevanter aktiver Infektion (z. B. aktive TB) kontraindiziert (Fachinformation Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen)</p> <p>Das Risiko für Infektionen ist in der Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) beschrieben.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studie zum Einsatz von Bimekizumab im Versorgungsalltag - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT)
Wichtige potenzielle Risiken		
Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen	<p>Bimzelx[®] ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen)</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studie zum Einsatz von Bimekizumab im Versorgungsalltag - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT)

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)	<p>Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studie zum Einsatz von Bimekizumab im Versorgungsalltag - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT)
MACE	<p>Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung)</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studie zum Einsatz von Bimekizumab im Versorgungsalltag - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT)
Malignitäten	<p>Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung)</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studie zum Einsatz von Bimekizumab im Versorgungsalltag - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT)
Fehlende Informationen		
Gebrauch während der Schwangerschaft	<p>Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p>Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein Register zur Erfassung der Auswirkungen einer Bimekizumab-Exposition während der Schwangerschaft - Eine Kohorten-Studie um die Auswirkungen einer Bimekizumab-Exposition während der Schwangerschaft zu untersuchen

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Langzeitverträglichkeit	Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung)	Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT)
Quellen: (3)		

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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, bei denen sich nach 16 Wochen der Behandlung keine Besserung zeigt, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen (1).

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fachinformation und der Packungsbeilage sowie in den Abschnitten 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produkt- und der Fachinformation von Bimzelx[®] (Stand: 08/2021) sowie dem RMP entnommen (1-3).

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. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx[®] (Stand 08/2021). 2021.
2. UCB Pharma S.A. EPAR-Produktinformation zu Bimzelx[®] (Bimekizumab). 0000.
3. UCB Pharma S.A. EU-Risk Management Plan for Bimzelx[®] (Bimekizumab). 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Vor Beginn der Behandlung und patientenindividuell während der Behandlung: Test auf eine latente oder aktive TB-Infektion, inklusive quantitativer Bestimmung einer in vitro IFN- γ Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mind. ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP: 32670), Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP: 34241) und Tuberkulintestung (GOP: 02200)	„Vor Beginn der Behandlung mit Bimekizumab sind die Patienten auf eine TB-Infektion zu untersuchen. Bimekizumab darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die Bimekizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Vorgeschichte, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Beginn der Behandlung mit Bimekizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4)	ja
Quellen: (1)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: 08/2021 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.

Die in Tabelle 3-20 genannte ärztliche Leistung wird in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

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

EBM Stand: 3. Quartal 2021 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx® (Stand 08/2021). 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2021. 2021.