

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apremilast (Otezla®)

Amgen GmbH

Modul 3 D

*Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei
Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mit einem
Körpergewicht von mindestens 20 kg,
für die eine systemische Therapie infrage kommt*

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

Stand: 15.11.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	88

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prävalenz der Plaque-Psoriasis (L40.0) in Deutschland (GKV-Routinedatenanalyse (DADB)).....	26
Tabelle 3-2: Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis (L40.0 und L40.7) in Deutschland (GKV-Routinedatenanalyse (DADB))	26
Tabelle 3-3: Geschlechts- und altersgruppenspezifische Prävalenz der Plaque-Psoriasis (L40.0) in Deutschland (GKV-Routinedatenanalyse (DADB)).....	27
Tabelle 3-4: Prävalenz der Psoriasis (alle Formen) bei GKV-Patientinnen und -Patienten < 18 Jahren in Deutschland	28
Tabelle 3-5: Prävalenz der mittelschweren bis schweren Psoriasis (alle Formen) bei GKV-Patientinnen und -Patienten < 18 Jahren in Deutschland.....	29
Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Prävalenz der Psoriasis (alle Formen, L40.-) bei GKV-Patientinnen und -Patienten < 18 Jahren in Deutschland.....	30
Tabelle 3-7: Altersgruppenspezifische Prävalenz der Psoriasis (alle Formen, L40.-) bei GKV-Patientinnen und -Patienten < 18 Jahren in Deutschland.....	30
Tabelle 3-8: Inzidenz der Plaque-Psoriasis (L40.0) in Deutschland (GKV-Routinedatenanalyse (DADB)).....	31
Tabelle 3-9: Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis (L40.0 und L40.7) in Deutschland (GKV-Routinedatenanalyse (DADB))	32
Tabelle 3-10: Geschlechts- und altersgruppenspezifische Inzidenz der Plaque-Psoriasis (L40.0) in Deutschland (GKV-Routinedatenanalyse (DADB)).....	33
Tabelle 3-11: 5-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz und die Inzidenz der pädiatrischen Plaque-Psoriasis (L40.0) in Deutschland (GKV-Routinedatenanalyse (DADB)).....	35
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Übersicht über die einzelnen Preiskomponenten.....	62

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	66
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	67
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	69
Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patientin oder Patient und Jahr	70
Tabelle 3-24: Dosistitrationsschema für pädiatrische Patienten	77
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	82
Tabelle 3-26: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Studien / Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung	84
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen.....	20
Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Studienpopulation der GKV-Routinedatenanalyse (DADB) DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (78).....	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AUC	Konzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Curve)
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
BCG	Bacille Calmette-Guérin
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
BSRBR	British Society for Rheumatology Biologics Registers
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CFP-10	10-kDa Culture Filtrate Protein
C _{max}	Maximale Serumkonzentration
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ERAP1	Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1
ESAT-6	6-kDa Early Secreted Antigenic Target
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition

Abkürzung	Bedeutung
HBc	Hepatitis B-Core
HBs	Hepatitis B-Surface
HBV	Hepatitis-B-Virus
HLA	Human Leukozyten-Antigen
HLA-C06	Human Leukozyten-Antigen-C06
ICD-10-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision Code
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IL23R	Interleukin 23-Rezeptor
IMIDs	Immune-mediated Inflammatory Diseases
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
inkl.	Inklusive
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
LCE3B	Late Cornified Envelope 3B
LCE3C	Late Cornified Envelope 3C
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
ml	Milliliter
MTX	Methotrexat
m ²	Quadratmeter
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Physician Global Assessment
PsA	Psoriasis-Arthritis
PSORS	Psoriasis Susceptibility
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht
RMP	Risk-Management-Plan

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch 5. Buch
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismen
sPGA	Static Physician's Global Assessment
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
St.	Stück
Th	T-Helfer
TNF	Tumornekrosefaktor
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
u. a.	Unter anderem
UVB	Ultraviolett-B
WBI-NRS	Whole Body Itch-Numeric Rating Scale
z. B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Apremilast (Otezla[®]) ist angezeigt für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt (1).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) kommen die Therapieoptionen Adalimumab oder Etanercept oder Secukinumab oder Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) infrage (2-11).

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).

Seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurden im Rahmen des Beratungsgesprächs am 11. April 2024 (Beratungsanforderung 2024-B-023) für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt mit Apremilast als ZVT die Therapieoptionen Adalimumab oder Etanercept oder Secukinumab oder Ustekinumab bestimmt (1, 5).

Amgen stimmt der ZVT zu.

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

Der Wortlaut des AWG wurde der Fachinformation zu Otezla[®] und die Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Niederschrift des G-BA (Beratungsanforderung 2024-B-023) entnommen.

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. Amgen 2024. Fachinformation: Otezla[®] Filmtabletten. Stand: 10.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 08.11.2024]
2. Celltrion Healthcare 2024. Fachinformation: Yuflyma 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 05.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 04.10.2024]
3. Novartis 2023. Fachinformation: Cosentyx[®] 150 mg / - 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx[®] 150 mg / - 300 mg Injektionslösung in einem Fertigen. Stand: 05.2023. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
4. Nast A, Konberger M, Dittman M 2022. AWMF-S2k-Leitlinie (013-094). Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. Stand: 01.01.2022. [online] URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-094> [Abgerufen am: 04.10.2024]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-023 Apremilast zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren. Stand: 27.05.2024
6. Pfizer 2024. Fachinformation: Enbrel[®] 25 mg. Stand: 04.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
7. Amgen 2024. Fachinformation: WEZENLA[®] 45 mg Injektionslösung, WEZENLA[®] 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 06.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
8. AbbVie 2024. Fachinformation: Humira[®] 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 07.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]

9. Novartis 2023. Fachinformation: Cosentyx[®] 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 05.2023. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
10. Pfizer 2024. Fachinformation: Enbrel[®] 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: 04.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
11. Stadapharm 2024. Fachinformation: Uzpruvo[®] 45 mg/-90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 06.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]

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.

Definition und Krankheitsbeschreibung

Bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden AWG handelt es sich um Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt (1).

Die Psoriasis ist eine nicht infektiöse, chronisch verlaufende, lebenslange, systemische Autoimmunerkrankung, die sich bezüglich Morphologie, Schweregrad und Krankheitsmanifestation patientenindividuell unterscheidet (2, 3). Die Prävalenz in Deutschland liegt bei 2 % bis 3 %, wobei die Erkrankung bei etwa einem Drittel der Patientinnen und Patienten bereits im Kindesalter auftritt (4-7). Zudem zeigt sich, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter kontinuierlich ansteigt (2, 4, 7, 8). Etwa 28 % der Psoriasis-Patientinnen und -Patienten leiden an einer mittelschweren bis schweren Form (9). In der Altersgruppe über 65 Jahren erkranken Patienten häufiger an Psoriasis, während in der Altersgruppe unter 20 Jahren Patientinnen häufiger betroffen sind (4).

In Bezug auf das klinische Erscheinungsbild werden bei den Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren verschiedene Formen der Psoriasis unterschieden: Die Plaque-Psoriasis (73,7 %), gefolgt von der Psoriasis guttata (13,7 %), der Psoriasis capitis (7,6 %) und der Psoriasis pustulosa (1,1 %) (10).

Ätiologie und Pathogenese

Die Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris) ist eine multifaktoriell bedingte, entzündlich-systemische Erkrankung, bei deren Entstehung sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse eine Rolle spielen, deren genaue Ursache aber bisher ungeklärt ist (11). In den letzten Jahren sind ca. 20 genetische Suszeptibilitätsloci des Haupthistokompatibilitätskomplexes (Major Histocompatibility Complex, MHC), wie beispielsweise das Human Leukozyten-Antigen (HLA)-Cw6 auf Chromosom 6p21, identifiziert worden, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen (12, 13). Ein früher Krankheitsbeginn ist häufig mit genetischer Prädisposition und einer Tendenz zu einem schwereren Verlauf assoziiert (14).

Genetische Faktoren

Bei Kindern und Jugendlichen findet sich bei fast drei Viertel der Fälle, und somit deutlich häufiger als bei Erwachsenen, eine positive Familienanamnese (15). Familien- und Zwillingsstudien unterstreichen den starken genetischen Einfluss auf die Entwicklung der Psoriasis. Bei Kindern mit einem an Psoriasis erkrankten Elternteil beträgt die Wahrscheinlichkeit, selbst an Psoriasis zu erkranken, 16 %, bei 2 betroffenen Elternteilen 50 %. Geschwister ohne erkrankte Eltern haben eine Erkrankungs-Wahrscheinlichkeit von 8 %. Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten mit Psoriasis hat einen Verwandten ersten Grades, der an der Krankheit leidet. Eineiige Zwillinge weisen eine Konkordanzrate von 35 % bis 72 % auf, während sie bei zweieiigen Zwillingen bei 15 % bis 23 % liegt. Eineiige Zwillinge sind durch ähnliche Krankheitsmerkmale gekennzeichnet. Da keine bisherige Studie eine Konkordanzrate von 100 % aufweist, ist davon auszugehen, dass Umweltfaktoren eine Rolle bei der Entstehung der Psoriasis spielen (16).

In einer prospektiven Kohortenstudie mit an Psoriasis erkrankten und gesunden Kindern wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Psoriasis in der Kindheit und bestimmten genetischen Faktoren identifiziert. Dazu gehören das Vorhandensein des HLA-C06-Allels, Deletionen in den Genen Late Cornified Envelope 3C (LCE3C) und Late Cornified Envelope 3B (LCE3B) sowie Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) in den Genen Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 (ERAP1) und Interleukin 23-Rezeptor (IL23R) (17). Die Suszeptibilität für Psoriasis ist mit verschiedenen Chromosomenregionen assoziiert, die als Psoriasis Susceptibility 1 bis 10 (PSORS 1 bis 10) bezeichnet werden, wobei PSORS1 auf Chromosom 6p21 einschließlich des HLA-C06-Allels als wichtigster Risikofaktor gilt. Die Gene LCE3C und LCE3B auf PSORS4 (Chromosom 1q21) spielen eine Rolle bei der epidermalen Differenzierung und sind bei Psoriasis-Patientinnen und -Patienten häufig deletiert (18, 19). Das IL23R-Gen, das für den IL23-Rezeptor kodiert, wird häufig mit Psoriasis assoziiert, während das ERAP1-Gen, welches für eine Aminopeptidase kodiert ist, die Auswahl der auf der Zelloberfläche präsentierten Peptide über HLA-Allele wie HLA-C06 beeinflusst (17, 20). In der Studie konnte kein Zusammenhang zwischen familiärer Veranlagung und dem HLA-C06-Allel gefunden werden, was auf die Beteiligung weiterer genetischer Faktoren bei der Vererbung der Psoriasis hinweist (17).

Umweltfaktoren

Die Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich von der im Erwachsenenalter beginnenden Psoriasis auch hinsichtlich der beeinflussenden Umweltfaktoren (21). Psychologischer oder emotionaler Stress stellt einen bedeutenden Auslöser der Psoriasis bei Kindern dar, welcher die Erkrankung genauso verschlimmern kann wie erlittene physische Traumata beispielsweise durch Sonnenbrände oder Hautabschürfungen (8, 22, 23). Eine prospektive Fall-Kontroll-Studie zeigte, dass Kinder und Jugendliche mit Psoriasis häufiger als gesunde Kinder und Jugendliche berichteten, vor der Diagnose unter Stress zu leiden und zu Hause Zigarettenrauch ausgesetzt zu sein. Patientinnen und Patienten mit Psoriasis wiesen auch häufiger einen hohen Body Mass Index (BMI, > 26 Kilogramm (kg) / m²) auf (22). Weiterhin können bakterielle Infektionen sowie Virusinfektionen die Psoriasis im Kindes- und Jugendalter ausbrechen und Schübe auftreten lassen (8, 24, 25). Pharyngitis und eine

Streptokokkeninfektion führen bei Kindern und Jugendlichen häufiger zum Krankheitsausbruch oder -schub als bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (8, 26).

Das so genannte Köbner-Phänomen bezeichnet die Auslösung der Erkrankung durch physikalische, chemische oder entzündliche Reize auf der Haut (8, 27). Darüber hinaus wurde die Anwendung bestimmter Arzneimittel wie Interferone, Wachstumshormone, Valproinsäure, Lithium, Betablocker, Impfungen und das plötzliche Absetzen systemischer Kortikosteroide mit der Entstehung und Verschlechterung der Psoriasis assoziiert. Bei der Behandlung anderer entzündlicher / autoimmuner Erkrankungen mit Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Inhibitoren wurde die Entwicklung einer Psoriasis oder das Wiederaufflammen einer bereits bestehenden Psoriasis beobachtet (8, 24). Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass Sonnenexposition und Sommerzeit den Entzündungszustand von Psoriasisläsionen verbessern können (28).

Pathogenese

Pathogenetisch gehört die Plaque-Psoriasis zur Familie der T-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankungen, wie auch die rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn oder Morbus Bechterew (sogenannte „immune-mediated inflammatory diseases“, IMIDs) (29, 30). Den Hautsymptomen der Plaque-Psoriasis gekennzeichnet durch eine charakteristische Rötung und Schuppenbildung liegt eine lokale Entzündungsreaktion zugrunde, die letztlich zu einer epidermalen Hyperproliferation mit einer gestörten Differenzierung der Keratinozyten führt (31). Sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem sind am Entzündungskreislauf beteiligt. Am Anfang der Entzündungskaskade steht eine Fehlregulation des angeborenen Immunsystems. Nach einer Aktivierung von antigenpräsentierenden dendritischen Zellen in der Haut (deren genaue Ursache unbekannt ist) kommt es in der Folge, v. a. unter dem Einfluss der Zytokine Interleukin (IL)-12 und IL-23, zu einer Aktivierung spezifischer T-Zell-Populationen, der T-Helfer (Th)1- und Th17-Zellen. Diese halten durch Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor α (TNF- α), Interferon γ (IFN- γ), IL-17 und IL-22 das Entzündungsgeschehen aufrecht, wodurch neutrophile Granulozyten verstärkt in die Haut einwandern und die Keratinozytenproliferation angeregt wird (3). Kinder zeigen ähnliche klinische Varianten der Psoriasis wie Erwachsene, jedoch mit Unterschieden in der Verteilung und Morphologie der Hautläsionen (32).

Komorbiditäten

Die Psoriasis im Kindes- und Jugendalter geht häufig mit verschiedenen Komorbiditäten einher. Psoriasis-Patientinnen und -Patienten unter 20 Jahren leiden doppelt so häufig an Begleiterkrankungen wie gesunde Menschen in dieser Altersklasse (33). Psoriasis-Arthritis, die oft im Alter von 9 bis 12 Jahren auftritt, ist eine Komorbidität, die zu Oligoarthritis führt, besonders an den kleinen Hand- und Fußgelenken (34). Wie bei Erwachsenen ist auch die Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas und weiteren schwerwiegenden Risikofaktoren, wie kardiovaskulären Erkrankungen (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und prädiabetischer Stoffwechsellage), Arthritiden, Krebs- und Lebererkrankungen sowie Depressionen assoziiert (35-38). Damit geht die Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen mit einer Vielzahl von Komorbiditäten einher (34, 39). Dies unterstreicht die systemische Natur der Erkrankung und den Einfluss entzündlicher Prozesse auf verschiedene Organsysteme. Daher

wird in der Literatur der Charakter der Psoriasis als systemische Erkrankung hervorgehoben, die nicht nur dermatologische Auswirkungen zeigt, sondern auch kardio-metabolische Begleiterkrankungen beeinflussen kann (8, 40).

Symptomatik

Die Plaque-Psoriasis ist die häufigste klinische Form der Psoriasis (10). Sie ist gekennzeichnet durch juckende, scharf begrenzte und gerötete Hautstellen (Plaques) mit intensiver silbriger Schuppenbildung, die sich meist an den Streckseiten der Extremitäten und auf der Kopfhaut, aber auch an Bauch, Gesäß und Rücken befinden. Psoriasis-Papeln und -Plaques können an jeder Hautstelle auftreten und sind in der Regel symmetrisch verteilt (7). Die Herde sind oft kleiner und Schuppung sowie Infiltration meist weniger ausgeprägt als bei Erwachsenen. Kinder klagen häufig über Juckreiz (8, 41). Bei Kleinkindern kann ein psoriatischer Windelausschlag auftreten, der sich durch scharf begrenzte, minimal erhöhte erythematöse Plaques im Windelbereich auszeichnet (42). Ältere Kinder entwickeln in bis zu 75 % der Fälle eine chronische Plaque-Psoriasis, die durch gut definierte erythemosquamöse Papeln oder Plaques mit silbrig-weißen Schuppen gekennzeichnet ist (25, 43). Die Kopfhaut ist häufig der erste betroffene Bereich bei Kindern (23, 44). Je nach Ausmaß und Lokalisation beteiligter Körperregionen wird zwischen einer milden und einer mittelschweren bis schweren Form unterschieden. Generell können sich betroffene Hautareale im Krankheitsverlauf vergrößern und in besonders schweren Fällen bis zu 80 % der Körperoberfläche bedecken (8, 41).

Bis zu 40 % der betroffenen Kinder weisen Nagelveränderungen auf, wobei diese bei Patienten häufiger auftreten als bei Patientinnen (7, 43, 45). Diese Veränderungen können vor, während oder nach der Hautpsoriasis auftreten, und es gibt unterschiedliche Ansichten darüber, ob sie mit dem Alter der Patientinnen und Patienten oder dem Schweregrad der Erkrankung in Verbindung stehen (45). Grübchenbildung auf der Nagelplatte ist die häufigste Erscheinungsform, begleitet von Ölflecken, Onycholyse, subungualer Hyperkeratose, Onychodystrophie und Splitterblutungen (24). Die Hautpsoriasis kann ebenfalls zu einer Psoriasis-Arthritis führen (45).

Diagnostik

Die Diagnose der Plaque-Psoriasis beruht in erster Linie auf klinischen Merkmalen. Bei atypischen Erscheinungsformen kann eine Biopsie zur Bestätigung der Diagnose beitragen. Zu den histologischen Merkmalen gehören Parakeratose, Verlust der granulären Zellschicht, erweiterte Blutgefäße in der Dermis und perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate (3). Zusätzlich zu den klinischen Merkmalen der Plaque-Psoriasis weisen Kinder im Vergleich zu Erwachsenen häufig dünnere Schuppen auf. Beim Abkratzen dieser Schuppen können punktuelle Blutungen auftreten, bekannt als Auspitz-Zeichen. Das Auftreten von Läsionen in traumatisierten Bereichen (isomorphe Reaktion oder Köbner-Phänomen) und die Restpigmentierung nach Abheilung sind weitere typische klinische Merkmale der Psoriasis (25).

Einteilung und Klassifikation nach Schweregrad

Der Schweregrad wird mit Hilfe der Messinstrumente Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Body Surface Area (BSA) und Dermatology Life Quality Index (DLQI) bestimmt (24, 46). Mit dem PASI wird die Ausprägung von Erythem (Rötung), Desquamation (Schuppung) und Induration (Verdickung) der Plaquebildung gemessen. Die BSA gibt den prozentualen Anteil der betroffenen Körperoberfläche an und der DLQI erfasst die Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren erfolgt die Erfassung der Beeinträchtigung der Lebensqualität mit dem Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), bei jüngeren Patientinnen und Patienten kann die Cartoon-Version des CDLQI verwendet werden. Das PGA (Physician Global Assessment) ist ein etabliertes Messinstrument, das in klinischen Studien zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung bzw. des Behandlungsergebnisses eingesetzt wird und auch in der Indikation Psoriasis verwendet werden kann (24).

Für erwachsene Patientinnen und Patienten erfolgt die Einteilung des Schweregrades gemäß der aktuell gültigen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) in eine leichte ($BSA \leq 10$ bzw. $PASI \leq 10$ und $DLQI \leq 10$) und eine mittelschwere bis schwere ($BSA > 10$ bzw. $PASI > 10$ und $DLQI > 10$) Erkrankung (46). Da für die Beurteilung der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen keine spezifischen validierten Instrumente zur Verfügung stehen, kann gemäß der S2k-Leitlinie der AWMF die Klassifikation für Kinder und Jugendliche, insbesondere unter Verwendung des in klinischen Studien häufig verwendeten PASI übernommen werden. Der Schweregradscore PGA ist ebenfalls für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen geeignet (24). Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen wird, sowohl in klinischen Studien als auch in der Routineversorgung, der CDLQI eingesetzt. Dieser ist für die Altersgruppe der 4 bis 16-Jährigen validiert (47).

Krankheitslast und Lebensqualität

Betroffene Kinder und Jugendliche erleben eine erhebliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität, verstärkt durch Juckreiz, Müdigkeit und das Gefühl der Stigmatisierung (21). Diese Belastungen sind mit anderen schweren chronischen Erkrankungen wie Arthritis und Asthma vergleichbar (8). Studien zeigen, dass Kinder mit Psoriasis ein deutlich erhöhtes Risiko für psychische Störungen, wie Depressionen und Angststörungen, haben (8, 34, 48). Psoriasis kann insbesondere die soziale Entwicklung, Alltagsaktivitäten, Freizeit, schulische Leistungen und persönliche Beziehungen erheblich beeinträchtigen (8, 49, 50). Dabei spielen sichtbare Läsionen, Schwierigkeiten bei der Therapietreue und Juckreiz eine zentrale Rolle für die Lebensqualität (8). Diese Herausforderungen wirken sich in der entscheidenden Phase des Kindes- und Jugendalters sowohl kurz- als auch längerfristig auf die Entwicklung der Persönlichkeit und die Bildung von Sozialkontakten aus. Darüber hinaus sind Kinder und Jugendliche mit Psoriasis häufig mit Mobbing und sozialer Ausgrenzung konfrontiert (8, 50). Dabei spielt – vergleichbar mit den Auswirkungen von Epilepsie oder Asthma – der Schweregrad der Psoriasis eine entscheidende Rolle, insbesondere wenn das Gesicht betroffen ist (8). Der Lebensweg von Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis wird durch Stigmatisierung

und psychische Begleiterkrankungen nachhaltig negativ beeinflusst, was eine ganzheitliche Betrachtung und Unterstützung dieser Patientinnen und Patienten erforderlich macht (24).

Zusammenfassung

Es handelt sich bei der Psoriasis um eine nichtinfektiöse, lebenslange, systemische und chronisch entzündliche Erkrankung, die sich in Morphologie, Verteilung, Schweregrad und Krankheitsmanifestation patientenindividuell unterscheidet. Die Plaque-Psoriasis gehört zur Familie der T-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankungen und stellt den am häufigsten berichteten Psoriasis-Typ im AWG dar. Bei einem Großteil der Kinder und Jugendlichen ist die Entwicklung der Psoriasis genetisch bedingt. Aber auch Umweltfaktoren tragen sowohl zum Ausbruch als auch zur Verschlechterung der Erkrankung bei. Die Plaque-Psoriasis ist durch erhabene und scharf begrenzte erythematöse Plaques gekennzeichnet, die häufig symmetrisch am Körper auftreten. Zu den typischen Symptomen der Plaque-Psoriasis gehören u. a. starker Juckreiz, Empfindlichkeit und Unwohlsein der Haut bis hin zu psychischen Störungen. Kinder und Jugendliche weisen aufgrund der ausgeprägten Symptomatik und der damit einhergehenden zahlreichen schwerwiegenden Komorbiditäten eine hohe Krankheitslast auf. Damit einher geht eine starke Beeinträchtigung der Entwicklung, des Alltags und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einer kritischen und sensiblen Lebensphase dieser vulnerablen Patientengruppe.

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 und derzeitige Behandlungsmöglichkeiten

Für die Patientinnen und Patienten im AWG mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bedeutet die chronische Erkrankung bereits im jungen Alter eine immense körperliche, psychische, emotionale und gesellschaftliche Belastung, unter der die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten deutlich leidet (49, 51). Die Ziele der Psoriasis-Therapie bestehen darin, die Krankheitssymptome zu beseitigen oder so weit wie möglich zu reduzieren, die Lebensqualität zu verbessern und Nebenwirkungen zu minimieren. Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Psoriasis fordert ein europäisches Konsensuspapier, dass nach der Induktionsphase (16 bis 24 Wochen) eine Reduktion des PASI-Scores um mindestens 75 % (PASI 75 Response) erreicht sein sollte, um die Therapie fortzusetzen. Bei einer PASI-Reduktion zwischen 50 % und 75 % und gleichzeitig guter Lebensqualität ($DLQI \leq 5$) kann die Therapie laut Konsensuspapier ebenfalls fortgeführt werden (52). Diese Therapieziele können gemäß der deutschen S2k-Leitlinie auch auf Kinder

und Jugendliche übertragen werden, wobei in der Altersgruppe zwischen 4 und 6 Jahren anstelle des DLQI der CDLQI verwendet werden sollte (24).

Leitlinienempfehlungen aus der deutschen S2k-Leitlinie

Die S2k-Leitlinie der AWMF „Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen“ aus dem Jahr 2022 (inhaltliche Überprüfung im Januar 2024) stellt die aktuelle deutsche Leitlinie mit dem höchsten Evidenzgrad dar. Für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis werden die in Deutschland zugelassenen biologischen Wirkstoffe Adalimumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab und Etanercept als mögliche Behandlungsoptionen empfohlen (24). Erst in den letzten Jahren wurden Therapieoptionen für die Behandlung der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, beginnend mit der Zulassung von Etanercept und Adalimumab im Jahr 2008 zur Zweitlinienbehandlung, zugelassen (53, 54). 2020 erhielten die Interleukin-17A-Antikörper Ixekizumab und Secukinumab sowie der monoklonale Antikörper Ustekinumab die Indikationserweiterung zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern ab 6 Jahren (siehe Abbildung 3-1) (55, 56). Entsprechend der Leitlinie kann eine Off-label-Therapie in Erwägung gezogen werden. So werden bei unzureichendem Therapieerfolg anderer systemischer Therapien auch das Folsäureanalogon Methotrexat (MTX), Fumarsäureester, Acitretin oder Ciclosporin bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten herangezogen (24).

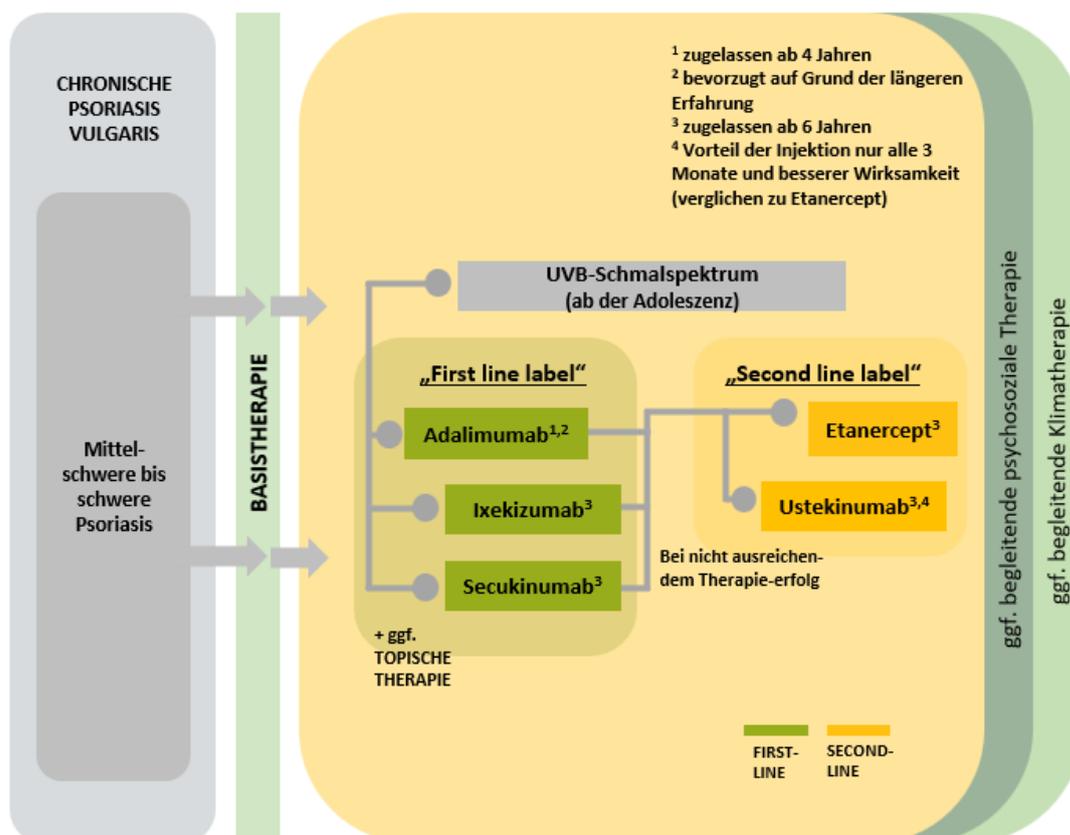


Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Modifiziert nach Quelle (24)

UVB: Ultraviolett-B

Alle für Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis in Deutschland zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe sind Biologika. Appliziert werden sie als subkutane Injektion(53-60).

Limitationen der Therapie

Die subkutane und intravenöse Anwendung von Arzneimitteln im AWG birgt mehrere Herausforderungen, welche einen Einfluss auf die Therapieadhärenz haben. So ist Nadelphobie eine weit verbreitete Angst, die insbesondere häufig bei Kindern auftritt. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Kinder, die im Krankenhaus behandelt werden, Nadeln als eine der gefürchtetsten und schmerzhaftesten Erfahrungen angeben (61, 62). Prävalenzschätzungen ergeben, dass 68 % der Kinder zwischen 6 und 8 Jahren, 65 % der Kinder zwischen 9 und 12 Jahren und 51 % der Jugendlichen zwischen 13 und 17 Jahren unter einer Nadelphobie leiden (63).

Negative Gefühle wie Angst können die Schmerzwahrnehmung verstärken (64). Wird mit diesem Nadelschmerz im Kindesalter nicht adäquat umgegangen, so kann dies erhebliche Folgen haben, wie z. B. übertrieben negative Erinnerungen an den Eingriff (65), längere Eingriffszeiten, erhöhte Ängste bei künftigen Eingriffen, Nadelphobien, Vermeidung medizinischer Versorgung und Nichteinhaltung von Impfplänen (63, 66). Diese Ängste und negativen Einstellungen können bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben und weiterhin zu negativen Folgen führen. Erwachsene können ihre Ängste auf ihre Kinder übertragen und so das Schmerzempfinden im Zusammenhang mit Nadeleingriffen beeinflussen (67).

Eine weitere Barriere der erfolgreichen subkutanen Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen ist die Angst vor unerwünschten Ereignissen bei der Injektion. Dies belegt die Studie von Kelly et al. aus dem Jahr 2021 für die Therapie mit Biologika von Psoriasis-Patientinnen und -Patienten (68). Hierbei gehören Reaktionen an der Injektionsstelle, wie z. B. Rötung, Schwellung oder Unbehagen zu den häufigsten akuten Nebenwirkungen (69-71). Darüber hinaus ist die subkutane Selbstinjektion bei Psoriasis-Patientinnen und -Patienten anfällig für Fehler in der Anwendung, wie etwa Über- oder Fehldosierungen. Patientinnen und Patienten berichten zudem von Problemen bei der Lagerung der Spritzen und der Anwendung der subkutanen Injektion im Alltag (36).

Herausforderungen wie die Nadelphobie können bei Kindern und Jugendlichen zu schmerzhaften und beängstigenden Erfahrungen führen. Mehr als zwei Drittel der Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren befinden sich in dieser Situation der Angst (63). Angesichts des chronischen Verlaufs der Erkrankung besteht für Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis ein Bedarf an weiteren Therapieoptionen, die nicht subkutan angewendet werden müssen. Orale Formulierungen können hier die mit der subkutanen Applikation verbundenen Ängste und Komplikationen verhindern. Sie können die Handhabung der Behandlung im Alltag erleichtern, die Belastung für die Patientinnen und Patienten sowie ihre Familien reduzieren und damit die Adhärenz verbessern. Orale Therapien bieten das Potenzial, die Behandlungserfahrungen und die langfristigen Therapieergebnisse dieser Patientengruppe signifikant zu verbessern.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Apremilast

Apremilast wird seit fast 10 Jahren in Deutschland zur Behandlung der Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis eingesetzt und besitzt seit dem Jahr 2020 als erstes Arzneimittel eine Zulassung für die Behandlung von oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert werden (72). Es liegen Langzeiterfahrungen bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation vor.

Apremilast wird oral angewendet und kann zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (1). In seiner oralen Anwendung unterscheidet sich Apremilast von der invasiven Applikationsform der anderen Therapieoptionen im AWG. Infusions- bzw. Injektionsreaktionen bei Biologika und durch Selbstapplikation der Patientinnen und Patienten entfallen (53-60), was zu einer Steigerung der Therapieadhärenz führen kann. Hierdurch trägt Apremilast dazu bei, die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern.

Als niedermolekularer Inhibitor wirkt Apremilast nicht immunogen, sodass kein Wirkungsverlust durch Antikörperbildung gegen das Arzneimittel zu erwarten ist. Weiterhin gibt es keine Hinweise darauf, dass bei Auslassen einzelner Einnahmen ein signifikanter Wirkungsverlust zu erwarten ist. Nach initialer Titration ist zudem keine erneute Titration erforderlich (1).

SPROUT-Studie

In die multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie SPROUT (20200056 / NCT03701763) zur Zulassung von Apremilast bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wurden insgesamt 245 Patientinnen und Patienten (144 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und 101 Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren) randomisiert. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Apremilast wurden über insgesamt 52 Wochen untersucht. Die Placebo-kontrollierte Phase betrug 16 Wochen, gefolgt von einer Apremilast-Extensionsphase bis Woche 52. Der primäre Endpunkt der Studie war das Ansprechen gemessen mit dem Static Physician's Global Assessment (sPGA) nach 16 Wochen (Score 0 oder 1 mit einer Reduktion von mindestens 2 Punkten vom Ausgangswert). Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren das PASI-75 Ansprechen (75 % Reduktion vom Ausgangswert im PASI-Score), sowie die prozentuale Veränderung im PASI-Score und der BSA, beide nach 16 Wochen. Die Studie zeigte, dass Apremilast signifikant wirksamer war als Placebo: 33,1 % der Patientinnen und Patienten in der Apremilast-Gruppe erreichten den primären Endpunkt (sPGA-Reduktion) im Vergleich zu 11,5 % in der Placebo-Gruppe. Auch erzielte Apremilast sowohl beim PASI-75 und der prozentualen Veränderung des PASI-Scores als auch bei der betroffenen Körperoberfläche und der Whole Body Itch-Numeric Rating Scale (WBI-NRS) bessere Ergebnisse. In der mit Apremilast behandelten Patientengruppe traten häufiger unerwünschte Ereignisse mit einem Anteil von 72,5 % (Apremilast 20 mg) bzw. 61,4 % (Apremilast 30 mg) auf als in der Placebo-Gruppe (41,3 %). Schwere unerwünschte Ereignisse waren jedoch seltener, insbesondere in der Gruppe, die 30 mg Apremilast erhielt. Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse traten ebenfalls häufiger in den Apremilast-Gruppen mit einem Anteil von 45,0 % (Apremilast 20 mg) bzw. 41,0 % (Apremilast 30 mg) im

Vergleich zur Placebo-Gruppe (15,0 %) auf (73, 74). Die Ergebnisse waren vergleichbar mit den Ergebnissen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis (75).

Apremilast wird zudem in weiteren, laufenden klinischen Studien untersucht: Die laufende Langzeit-Extensionsstudie (20200057 / NCT04175613) ist eine multizentrische, unverblindete Phase III Studie zu Apremilast bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Die Studie schließt Patientinnen und Patienten ein, welche die Woche 52 der Phase III Studie SPROUT abgeschlossen haben, und wird eine Behandlungsphase von 208 Wochen sowie eine 8-wöchige Follow-up-Phase umfassen. Voraussichtliches Studienende ist im ersten Quartal 2027 (76). In einer weiteren multizentrischen, unverblindeten, einarmigen Phase III Studie (20200346 / NCT05565560) wird die Sicherheit und Wirksamkeit von Apremilast bei japanischen Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren mit einer mittelschweren oder schweren Plaque-Psoriasis untersucht. Diese wird voraussichtlich im dritten Quartal 2026 abgeschlossen sein (77).

Fazit

Apremilast ist ein in der Psoriasis-Therapie erwachsener Patientinnen und Patienten bewährter Wirkstoff mit einem immunmodulierendem Wirkmechanismus. Die bekannte Wirksamkeit und gute Verträglichkeit wurden für Kinder und Jugendlichen im AWG durch klinische Studien bestätigt. Auch aufgrund der oralen Einnahme adressiert Apremilast als effektiver, nicht-invasiver Wirkstoff den therapeutischen Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt. In der Zulassungsstudie SPROUT wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt und die unerwünschten Ereignisse entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Apremilast.

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.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der Zielpopulation im AWG wurde eine Datenanalyse mit Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durchgeführt und öffentlich verfügbare Literaturquellen verwendet. Da in der Literatur für Deutschland keine bundesweit erhobenen epidemiologischen Daten für diese Patientenpopulation vorliegen, beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz aus der Literatur auf

die Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen insgesamt, unabhängig von der Form und des Schweregrads.

Methodik der GKV-Routinedatenanalyse

Datengrundlage für die GKV-Routinedatenanalyse ist die Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig GmbH. Sie enthält Informationen, die von den deutschen Krankenkassen routinemäßig erhoben werden und für die Kostenerstattung der Leistungserbringer relevant sind. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse (2023) werden die Daten von 15 gesetzlichen Krankenkassen für 4,1 Millionen gesetzlich Versicherte bereitgestellt. Alle Krankenkassen, die Daten liefern, sind bundesweit tätig und es gibt keine Einschränkungen für Versicherte aus bestimmten Regionen Deutschlands. Die in der DADB registrierte Bevölkerung entspricht einer repräsentativen Stichprobe der gesamten deutschen Bevölkerung, die in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert ist. Dies wird durch einen jährlichen Abgleich mit den Daten des Bundesamts für Soziale Sicherung (BAS) sichergestellt.

Der Analysezeitraum umfasst die Jahre 2021 und 2022, wobei die Jahre 2020 und 2021 als Vor-Index-Jahre für die inzidenten Patientinnen und Patienten dienen. Die Patientinnen und Patienten durften zum Zeitpunkt der Diagnose nicht älter als 17 Jahre und sein und waren sowohl im Berichtsjahr als auch im Jahr vor dem Indexdatum vollständig krankenversichert. Verstorbene oder zensierte Patientinnen und Patienten wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen. Nach diesen Auswahlkriterien lässt sich für das Jahr 2021 eine Grundgesamtheit von 518.764 Versicherten in der GKV-Routinedatenanalyse (DADB) ermitteln.

In die Analyse wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahre mit mindestens einer gesicherten Plaque-Psoriasis Diagnose eingeschlossen. Eine gesicherte Diagnose ist definiert als:

- Eine gesicherte ambulante Diagnose oder ein Zustand nach der Diagnose in mindestens 2 verschiedenen Quartalen eines Kalenderjahrs (M2Q-Kriterium).
ODER
- Eine stationäre Hauptentlassungsdiagnose oder eine stationäre Nebendiagnose.

Als Indexdatum wird die erste Diagnose der Plaque-Psoriasis innerhalb des Berichtsjahres angegeben.

Folgende Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision Codes (ICD-10-Codes) wurden für die Analyse verwendet:

- L40.0: Plaque-Psoriasis
- L40.0 + L40.7: Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis

Der Ablauf der Patientenauswahl ist in Abbildung 3-2 dargestellt (78, 79):

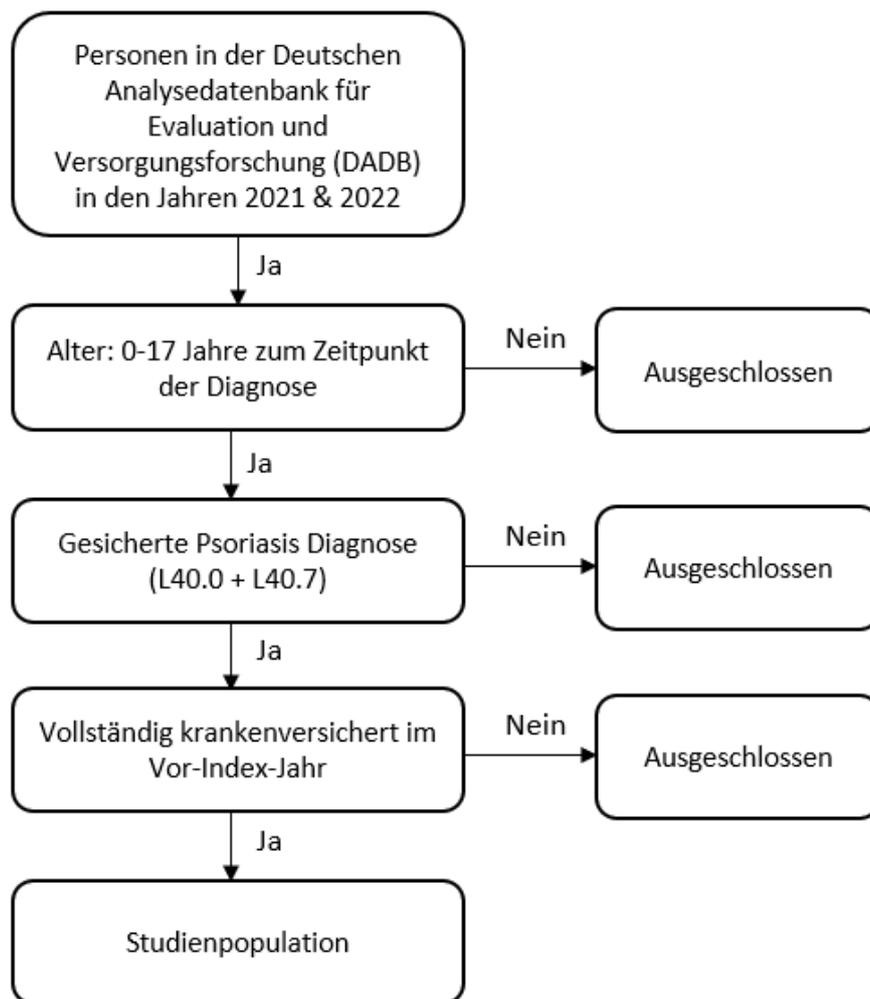


Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Studienpopulation der GKV-Routinedatenanalyse (DADB)

DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Quelle: (78)

Prävalenz der Psoriasis

Prävalenz der Plaque-Psoriasis (L40.0) bei Kindern und Jugendlichen aus der GKV-Routinedatenanalyse (DADB)

Die Prävalenz der Plaque-Psoriasis (L40.0) wird als Anteil der prävalenten Patientinnen und Patienten an der Gesamtzahl der Personen in der Altersgruppe von 0 bis 17 Jahren mit vollem Krankenversicherungsschutz in dem jeweiligen Jahr in der GKV-Routineanalyse (DADB) angegeben.

Tabelle 3-1: Prävalenz der Plaque-Psoriasis (L40.0) in Deutschland (GKV-Routinedatenanalyse (DADB))

Erhebungsjahr	Altersgruppe	Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis in der DADB	Patientinnen und Patienten gesamt in der DADB	Anteil
2021	0 bis 17	251	518.764	0,05 %
	6 bis 17	243	349.640	0,07 %
2022	0 bis 17	227	520.503	0,04 %
	6 bis 17	223	353.102	0,06 %

DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.
Quelle: (78)

Im Jahr 2021 betrug die Prävalenz der Plaque-Psoriasis (L40.0) in der Altersgruppe der unter 18-Jährigen 0,05 % und in der Altersgruppe der 6 bis 17-Jährigen 0,07 %. Die Prävalenz im Jahr 2022 betrug bei den Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren 0,04 % und bei den 6 bis 17-Jährigen 0,06%.

Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis (L40.0 und L40.7) aus der GKV-Routinedatenanalyse (DADB)

Die Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis (L40.0 und L40.7) wird als Anteil der prävalenten Patientinnen und Patienten an der Gesamtzahl der Kinder und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis mit vollem Krankenversicherungsschutz in dem jeweiligen Jahr in der GKV-Routinedatenanalyse (DADB) angegeben.

Tabelle 3-2: Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis (L40.0 und L40.7) in Deutschland (GKV-Routinedatenanalyse (DADB))

Erhebungsjahr	Altersgruppe	Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in der DADB	Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis in der DADB	Anteil
2021	0 bis 17	17	251	6,8 %
	6 bis 17	17	243	7,0 %
2022	0 bis 17	19	227	8,4 %
	6 bis 17	19	223	8,5 %

DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.
Quelle: (78)

Der Anteil der prävalenten Kinder und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (L40.0) betrug im Jahr 2021 in der Altersgruppe der unter 18-Jährigen 6,8 % und in der Altersgruppe der 6 bis 17-Jährigen 7,0 %. Im Jahr 2022 stieg die Prävalenz bei den Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren auf 8,4 % und bei den 6 bis 17-Jährigen auf 8,5 %.

Geschlechts- und altersgruppenspezifischen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen aus der GKV-Routinedatenanalyse (DADB)

Die geschlechts- und altersgruppenspezifische Prävalenz wird als Anteil der prävalenten Patientinnen und Patienten an der Gesamtzahl der Kinder und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis mit vollem Krankenversicherungsschutz in dem jeweiligen Jahr in der GKV-Routinedatenanalyse (DADB) angegeben.

Tabelle 3-3: Geschlechts- und altersgruppenspezifische Prävalenz der Plaque-Psoriasis (L40.0) in Deutschland (GKV-Routinedatenanalyse (DADB))

Erhebungsjahr	Altersgruppe	Mittleres Alter	Patientinnen Anzahl (Anteil)	Patienten Anzahl (Anteil)
2021	0 bis 17	13,2	125 (49,8 %)	126 (50,2 %)
	6 bis 17	13,5	123 (50,6 %)	120 (49,4 %)
2022	0 bis 17	13,1	121 (53,3 %)	106 (46,7 %)
	6 bis 17	13,3	118 (52,9 %)	105 (47,1 %)

DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.
Quelle: (78)

Das Durchschnittsalter der prävalenten Kinder und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis (L40.0) betrug im Jahr 2021 13,2 Jahre basierend auf den Daten der GKV-Routinedatenanalyse (DADB). Die geschlechterspezifische Verteilung war mit 49,8 % Plaque-Psoriasis-Patientinnen gegenüber 50,2 % Plaque-Psoriasis-Patienten nahezu ausgeglichen. In der Altersgruppe von 6 bis 17 Jahren betrug das Durchschnittsalter 13,5 Jahre. Auch hier waren die Anteile an Patientinnen (50,6 %) und Patientinnen (49,4 %) ähnlich verteilt. Im Folgejahr 2022 waren die Plaque-Psoriasis-Patientinnen und Patienten im Durchschnitt 13,1 Jahre alt, wobei der Anteil an Patientinnen im Vergleich zum Vorjahr leicht auf 53,3 % gestiegen ist. Der Anteil an Patienten mit Plaque-Psoriasis fiel dementsprechend auf 46,7 %. In der Altersgruppe der 6 bis 17-Jährigen betrug das durchschnittliche Alter 13,3 Jahre. Der Anteil an Patientinnen mit Plaque-Psoriasis stieg hier in einem vergleichbaren Maß auf 52,9 % an, wobei der Anteil an Patienten auf 47,1 % viel.

Prävalenz der Psoriasis (alle Formen) aus der Literatur

Zur Abschätzung der Prävalenz in Deutschland wurden die in Tabelle 3-4 aufgeführten Publikationen herangezogen. Die Angaben beziehen sich auf 1 Jahr (1-Jahres-Prävalenz).

Tabelle 3-4: Prävalenz der Psoriasis (alle Formen) bei GKV-Patientinnen und -Patienten < 18 Jahren in Deutschland

Quelle	Zeitraum	Anzahl Patientinnen und Patienten	Anteil GKV-Versicherte < 18 Jahre mit Psoriasis (%)	
			Jahr	Anteil (%)
Biermann et al., 2023 (80)	2014 bis 2017	4 Mio.	2014	0,16
			2015	0,16
			2016	0,15
			2017	0,16
Biermann et al., 2019 (81)	2017	4,34 Mio.	0,12	
Augustin et al., 2013 (82) Augustin et al., 2015 (39) Jacobi et al., 2015 (83)	2009	293.181	0,45	
Matusiewicz et al., 2014 (84)	2007	1,2 Mio.	0,4	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Mio.: Millionen.				

In der im Jahr 2023 veröffentlichten Publikation berichten Biermann et al. Auswertungen zur Prävalenz von Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis (alle Formen, ICD-10-Code L40.-) anhand von Daten aus einer nationalen Datenbank mit Routinedaten gesetzlicher Krankenkassen (Datenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef)). Die Prävalenz der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland blieb zwischen 2014 und 2017 stabil und betrug im Jahr 2017, dem aktuellsten Jahr der Analyse, 0,16 % (80).

Biermann und Melzer berichten in einem im Jahr 2019 veröffentlichten Abstract einen Anteil von 0,12 % an Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis in der GKV. Die Angaben beziehen sich auf 4,34 Millionen gesetzlich versicherter Kinder und Jugendliche mit Psoriasis (L40.-) (81).

Bei den Publikationen von Augustin et al. aus dem Jahr 2013 und 2015 sowie Jacobi et al. aus dem Jahr 2015 handelt es sich um eine Auswertung mit gleicher Datenbasis zu Prävalenzdaten einer deutschen gesetzlichen Krankenkasse im Analysejahr 2009, in der ca. 293.000 versicherte Kinder und Jugendliche < 18 Jahren mit Psoriasis (L40.-) eingeschlossen waren. Die berichtete Erkrankungshäufigkeit beträgt 0,45 % (39, 82, 83).

Matusiewicz et al. berichten in ihrer Publikation aus dem Jahr 2014 Auswertungen, die sich auf Daten von 1,2 Millionen Kindern und Jugendlichen aus der Datenbank mehrerer deutscher gesetzlicher Krankenkassen beziehen. Im Analysejahr 2007 wurde ein Anteil von 0,4 % an Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis (L40.-) in der GKV berichtet (84).

Angaben zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis (L40.0) aus der Literatur

Die oben genannten Angaben zur Prävalenz aus der Literatur beziehen sich auf alle Formen der Psoriasis (L40.-), während sich die Angaben aus der GKV-Routinedatenanalyse auf die Plaque-

Psoriasis (L40.0) beziehen. Um eine bessere Vergleichbarkeit der beiden Angaben zu erreichen, wird eine Publikation von Tollefson et al. aus dem Jahr 2010 herangezogen (10). Hier wurden zwischen 1970 und 1999 Krankenakten aus Minnesota von Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren ausgewertet. Bei 357 Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren wurde eine Psoriasis dokumentiert, bei 263 Patientinnen und Patienten handelte es sich um eine Plaque-Psoriasis. Dies entspricht einem Anteil von 73,7 %.

Berechnet man aus den Prävalenzangaben der Psoriasis (alle Formen) aus der Literatur (siehe Tabelle 3-4) einen Anteil von 73,7 % für die Ermittlung des Anteils der Plaque-Psoriasis, ergeben sich Prävalenzraten zwischen 0,09 % und 0,33 % für Kinder und Jugendliche < 18 Jahren.

Prävalenz der mittelschweren bis schweren Psoriasis aus der Literatur

Direkte Angaben zur Prävalenz der mittelschweren bis schweren Form der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland konnten in der Literatur nicht identifiziert werden. Da Patientinnen und Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis eine Behandlung mit Biologika bzw. einer systemischen Therapie empfohlen wird, können anhand der Anteile dieser Therapiemodalitäten annäherungsweise die Anteile an Patientinnen und Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis bestimmt werden (24).

Tabelle 3-5: Prävalenz der mittelschweren bis schweren Psoriasis (alle Formen) bei GKV-Patientinnen und -Patienten < 18 Jahren in Deutschland

Quelle	Zeitraum	Anzahl Patientinnen und Patienten	Anteil GKV -Versicherte < 18 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (%)
Biermann et al., 2023 (80)	2014 bis 2017 ^a	4 Mio.	5,4 % behandelt mit systemischer Therapie
Biermann et al., 2019 (81)	2017	4,34 Mio.	2,94 % behandelt mit Biologika

a: Anteile beziehen sich auf das Jahr 2017
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Mio.: Millionen.

In der oben genannten im Jahr 2023 veröffentlichten Publikation von Biermann et al. wird ein Anteil von 5,4 % an Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren berichtet, die eine systemische Therapie erhielten (80). In einem im Jahr 2019 veröffentlichten Abstract berichten Biermann und Melzer einen Anteil von 2,94 % an Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, die mit Biologika behandelt wurden (81).

Weitere Publikationen zum Anteil der mittelschweren bis schweren Verlaufsform bzw. Anwendung von systemischen Therapien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland wurden nicht berücksichtigt, da diese nur auf sehr kleinen, nicht repräsentativen Stichproben beruhen.

Geschlechts- und altersgruppenspezifische Prävalenz aus der Literatur

Zur Abschätzung der geschlechts- und altersgruppenspezifischen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland wurden die in Tabelle 3-4 und Tabelle 3-7 aufgeführten Publikationen herangezogen.

Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Prävalenz der Psoriasis (alle Formen, L40.-) bei GKV-Patientinnen und -Patienten < 18 Jahren in Deutschland

Quelle	Zeitraum	Anteil GKV-Versicherte < 18 Jahre mit Psoriasis (%)	
		Patientinnen	Patienten
Biermann et al., 2023 (80)	2014 bis 2017	0,17 ^a	0,15 ^a
Jacobi et al., 2015 (83) Augustin et al., 2013 (82)	2009	0,48	0,42
Matusiewicz et al., 2014 (84)	2007	0,44	0,35

a: Anteile beziehen sich auf das Jahr 2017
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Tabelle 3-7: Altersgruppenspezifische Prävalenz der Psoriasis (alle Formen, L40.-) bei GKV-Patientinnen und -Patienten < 18 Jahren in Deutschland

Altersgruppen [Jahre]	Anteil GKV-Versicherte mit Psoriasis (%)	Altersgruppen [Jahre]	Anteil GKV-Versicherte mit Psoriasis (%)	
			Augustin et al., 2015 (39)	Matusiewicz et al., 2014 ^b (84)
< 6	0,04	0 bis 2	0,13	0,03 bis 0,10
6 bis 7	0,08	3 bis 6	0,18	0,10 bis 0,20
8 bis 9	0,14	7 bis 10	0,41	0,23 bis 0,36
10 bis 11	0,20	11 bis 13	0,61	0,38 bis 0,52
12 bis 13	0,20	14 bis 18	0,67	0,53 bis 0,82
14 bis 15	0,31	-	-	-
16 bis 17	0,39	-	-	-

a: Anteile beziehen sich auf das Jahr 2017
b: Altersgruppen in Publikation separat für jedes Jahr angegeben. Hier sind zur besseren Übersicht Spannen ausgewiesen.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

In der Altersgruppe der unter 18-jährigen Psoriasis-Patientinnen und -Patienten ist bei Patientinnen eine etwas höhere Prävalenz als bei Patienten ersichtlich.

Hinsichtlich der Altersverteilung zeigt sich eine Steigerung der Prävalenz mit zunehmendem Alter. Die Altersgruppen der 16 bis 17-Jährigen bzw. der 14 bis 18-Jährigen weisen die höchsten Prävalenzen auf.

Inzidenz der Psoriasis

Inzidenz der Plaque-Psoriasis (L40.0) bei Kindern und Jugendlichen aus der GKV-Routinedatenanalyse (DADB)

Inzidente Patientinnen und Patienten sind definiert als Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum vor der Beobachtung (das Jahr vor der ersten Diagnose) keine Plaque-Psoriasis Diagnose hatten. Für die Bewertung dieser Population wurden Personen gezählt, die neu mit einer Plaque-Psoriasis diagnostiziert wurden. Die Patientinnen und Patienten wurden nur einmalig als inzident gezählt.

Die Inzidenz wurde berechnet, indem das Verhältnis zwischen den neu diagnostizierten (inzidenten) Patientinnen und Patienten und der Gesamtzahl der gesetzlich krankenversicherten Personen, die sowohl im Jahr der Erstdiagnose als auch im vorherigen Jahr in der GKV-Routinedatenanalyse (DADB) eingeschlossen waren, ermittelt und als Anteil dargestellt wurde.

Da für die Patientenselektion verlässliche ambulante Plaque-Psoriasis Diagnosen bzw. Statusnachsorge-Diagnosen in mindestens 2 verschiedenen Quartalen pro Jahr vorliegen mussten (M2Q-Kriterium) oder eine stationäre Hauptentlassungsdiagnose oder eine stationäre Nebendiagnose, wurde das Diagnosequartal der jeweiligen ambulanten Erstdiagnose berücksichtigt. Patientinnen und Patienten, die im Jahr der Erstdiagnose verstarben, wurden nicht ausgeschlossen.

Tabelle 3-8: Inzidenz der Plaque-Psoriasis (L40.0) in Deutschland (GKV-Routinedatenanalyse (DADB))

Erhebungsjahr	Altersgruppe	Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis in der DADB	Patientinnen und Patienten gesamt in der DADB	Anteil
2021	0 bis 17	82	497.282	0,02 %
	6 bis 17	78	334.982	0,02 %
2022	0 bis 17	76	496.353	0,02 %
	6 bis 17	73	336.564	0,02 %

DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.
Quelle: (78)

Im Jahr 2021 belief sich die Inzidenz der Plaque-Psoriasis (L40.0) in der Altersgruppe der unter 18-Jährigen auf 0,02 % und in der Altersgruppe der 6 bis 17-Jährigen auf 0,02 %. Die Inzidenz im Jahr 2022 betrug bei den Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren, sowie bei den 6 bis 17-Jährigen 0,02%.

Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis (L40.0 und L40.7) aus der GKV-Routinedatenanalyse (DADB)

Die Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis (L40.0 und L40.7) wird als Anteil der prävalenten Patientinnen und Patienten an der Gesamtzahl der Kinder und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis mit vollem Krankenversicherungsschutz in dem jeweiligen Jahr in der GKV-Routinedatenanalyse (DADB) angegeben.

Tabelle 3-9: Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis (L40.0 und L40.7) in Deutschland (GKV-Routinedatenanalyse (DADB))

Erhebungsjahr	Altersgruppe	Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in der DADB	Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis in der DADB	Anteil
2021	0 bis 17	3	82	3,7 %
	6 bis 17	3	78	3,8 %
2022	0 bis 17	6	76	7,9 %
	6 bis 17	6	73	8,2 %

DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.
Quelle: (78)

Der Anteil der inzidenten Kinder und Jugendlichen in den Altersgruppen von 0 bis 17 Jahren bzw. 6 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis an allen Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis in diesen Altersgruppen in der GKV-Routinedatenanalyse (DADB) belief sich für das Jahr 2021 auf 3,7 % bzw. 3,8 %. Im Jahr 2022 stieg der Anteil bei den 0 bis 17-Jährigen auf 7,9 % und bei den 6 bis 17-Jährigen auf 8,2 %.

Geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen aus der GKV-Routinedatenanalyse (DADB)

Die geschlechts- und altersgruppenspezifische Inzidenz wird als Anteil der inzidenten Patientinnen und Patienten an der Gesamtzahl der Kinder und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis mit vollem Krankenversicherungsschutz in dem jeweiligen Jahr in der GKV-Routinedatenanalyse (DADB) angegeben.

Tabelle 3-10: Geschlechts- und altersgruppenspezifische Inzidenz der Plaque-Psoriasis (L40.0) in Deutschland (GKV-Routinedatenanalyse (DADB))

Erhebungsjahr	Altersgruppe	Mittleres Alter	Patientinnen Anzahl (Anteil)	Patienten Anzahl (Anteil)
2021	0 bis 17	12,7	38 (46,3 %)	44 (53,7 %)
	6 bis 17	13,1	37 (47,4 %)	41 (52,6 %)
2022	0 bis 17	12,6	49 (64,5 %)	27 (35,5 %)
	6 bis 17	13,0	47 (64,4 %)	26 (35,6 %)

DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.
Quelle: (78)

Das Durchschnittsalter der inzidenten Kinder und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis (L40.0) betrug im Jahr 2021 12,7 Jahre basierend auf den Daten der GKV-Routinedatenanalyse (DADB). Der Anteil an Plaque-Psoriasis Patienten lag mit 53,7 % leicht über dem Anteil an Plaque-Psoriasis Patientinnen mit 46,3 %. In der Altersgruppe von 6 bis 17 Jahren belief sich das Durchschnittsalter auf 13,1 Jahre. Auch hier überwog der Anteil an Patienten (52,6 %) den Anteil an Patientinnen (47,4 %). Im Folgejahr 2022 waren die Plaque-Psoriasis Patientinnen und Patienten im Durchschnitt 12,6 Jahre alt, wobei der Anteil an Patientinnen im Vergleich zum Vorjahr auf 64,5 % angestiegen ist. Der Anteil an Patienten mit Plaque-Psoriasis fiel dementsprechend auf 35,5 %. In der Altersgruppe von 6 bis 17 Jahren betrug das durchschnittliche Alter 13,0 Jahre. Der Anteil an Patientinnen mit Plaque-Psoriasis stieg hier in einem vergleichbaren Maß auf 64,4 % an, wobei der Anteil an Patienten auf 35,6 % fiel (78). Der Anstieg bzw. Abfall der Inzidenz im Jahr 2022 ist womöglich auf die geringe Stichprobengröße und die damit verbundene Anfälligkeit für Ausreißer zurückzuführen. Zudem könnte die COVID-19-Pandemie aufgrund von verändertem Testverhalten oder Verzögerungen bei der Diagnose zu Schwankungen in den Daten geführt haben. Auch die unterschiedliche Immunitätslage in der Bevölkerung nach Infektionen oder Impfungen könnte einen unregelmäßigen Verlauf der Inzidenz verursacht haben.

Inzidenz aus der Literatur

Angaben zur Inzidenz von Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis in Deutschland konnten lediglich der Publikation von Biermann et al. aus dem Jahre 2023 entnommen werden. Die Inzidenz wurde für die Jahre zwischen 2014 und 2017 analysiert und betrug im Jahr 2017, dem neuesten Jahr der Analyse, 0,07 % (80).

Internationale Inzidenzangaben bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis berichten Anteile von 40,8 pro 100.000 (0,04 %) in den USA im Zeitraum zwischen 1970 und 1999 mit steigender Entwicklung über die Zeit (10).

Geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenz aus der Literatur

Zur altersgruppenspezifischen Inzidenz der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland konnten keine Publikationen identifiziert werden. Biermann et al. (2023) berichten für die Jahre 2014 bis 2017 bei Patientinnen (2017: 0,07 %) eine etwas höhere Inzidenz als bei Patienten (2017: 0,06 %) (80).

Die Daten aus den USA zeigen ebenfalls eine höhere Inzidenz bei weiblichen Kindern und Jugendlichen (43,9 pro 100.000) im Vergleich zu männlichen Kindern und Jugendlichen (37,9 pro 100.000) (10).

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.

Zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis innerhalb der nächsten 5 Jahre liegen keine publizierten Angaben vor. Es werden jedoch keine wesentlichen Veränderungen hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland erwartet. Dies lässt sich aus den konstanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Psoriasis aus der Publikation von Biermann et al. ableiten. Die Prävalenz und Inzidenz der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland blieb zwischen 2014 und 2017 stabil (80). Auch die Angaben aus der GKV-Routinedatenanalyse (DADB) zeigen vergleichbare Werte der Prävalenz und Inzidenz für Kinder und Jugendliche von 6 bis 17 Jahren zwischen 2021 und 2022 (78).

Die GKV-Routinedatenanalyse (DADB) wird den weiteren Berechnungen zugrunde gelegt, da diese Auswertung die aktuelleren Daten beschreibt.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen werden basierend auf der vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungsentwicklung für die Jahre 2025 bis 2029 weiter fortgeschrieben (85).

Tabelle 3-11: 5-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz und die Inzidenz der pädiatrischen Plaque-Psoriasis (L40.0) in Deutschland (GKV-Routinedatenanalyse (DADB))

Jahr	1-Jahres-Prävalenz ^a bei GKV-Versicherten	1-Jahres-Prävalenz ^a in der deutschen Gesamtbevölkerung	Inzidenz ^b bei GKV-Versicherten	Inzidenz in der deutschen Gesamtbevölkerung
2024	5.109	5.825	1.703	1.942
2025	5.160	5.884	1.720	1.961
2026	5.201	5.930	1.734	1.977
2027	5.255	5.992	1.752	1.997
2028	5.274	6.014	1.758	2.005
2029	5.302	6.046	1.767	2.015

Alle Angaben beziehen sich auf Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren.
GKV-Anteil: 87,7 % (74.256.932 / 84.669.326). Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten aus 2023 geteilt durch die durchschnittliche Bevölkerung (Stand: 31.12.2023) (86, 87).
a: Prävalenzrate aus DADB: 0,06 %
b: Inzidenzrate aus DADB: 0,02 %
DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. 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 3-12: 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)
Apremilast	408 bis 495	358 bis 434
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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 Zielpopulation umfasst gemäß des AWG Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt (1).

Für diese Patientenpopulation konnten in der Literatur keine bundesweit erhobenen epidemiologischen Daten für Deutschland identifiziert werden. In 2 vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren (Beschlussfassung im Jahr 2021) wurde das AWG Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren (mit einem Körpergewicht (KG) von mindestens 25 kg), die für eine systemische Therapie infrage kommen, bewertet (88, 89). Im Verfahren zu Ixekizumab und Secukinumab wies der G-BA jeweils eine Zielpopulationsgröße zwischen 270 bis 2.035 Patientinnen und Patienten aus (88, 89).

Für die nachfolgende Berechnung der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation wurden aufgrund der aktuellen Zahlen die Daten der GKV-Routinedatenanalyse (DADB) verwendet (78, 79). Hierbei liegt der Fokus auf dem Prävalenzmodell, welches auch in den 2 vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren für das AWG Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren genutzt wurde (88, 89), da es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische Krankheit handelt.

Um eine aktuelle epidemiologische Datenbasis zur Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden AWG zu generieren, wurde eine GKV-Routinedatenanalyse (DADB) in Auftrag gegeben. Eine ausführliche Beschreibung zur Methodik der GKV-Routinedatenanalyse findet sich in Abschnitt 3.2.3.

Schritt 1: Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Plaque-Psoriasis

Aus der GKV-Routinedatenanalyse (DADB) ergab sich für das Jahr 2022, dem letzten verfügbaren Jahr der Analyse, eine Prävalenz von 0,06 % für die Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis 17 Jahren (78).

Um die Patientenzahl für das Jahr 2024 zu ermitteln, wurde mit der aktuellen 15. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamtes die Größe der Bevölkerung im Alter zwischen 6 bis 17 Jahren bestimmt. Hier wurde die Variante 2 mit einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos (G2-L2-W2) gewählt (85). Die Größe der Bevölkerung zwischen 6 und 17 Jahren im Jahr 2024 belief sich laut Statistischem Bundesamt auf **9.709.100 Personen**. Multipliziert mit dem Anteil von 0,06 % für die Plaque-Psoriasis, führt dies zu einer Schätzung von **5.825 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Plaque-Psoriasis**.

Schritt 2: Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis

Der Anteil der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis beträgt 7,0 % (2021) bis 8,5 % (2022) in der GKV-Routinedatenanalyse (DADB). Dies entspricht einer Anzahl von **408 bis 495 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis**.

Zusammenfassung

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in 2 Schritten:

- 1) Berechnung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Plaque-Psoriasis (**5.825** Kinder und Jugendliche)
- 2) Berechnung des Anteils (bezogen auf 1)) der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerere Plaque-Psoriasis (**408 bis 495** Kinder und Jugendliche)

Die Zielpopulation für Apremilast für das Jahr 2024 umfasst **408 bis 495** Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren (90).

Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation wurde auf Basis des aktuellen Jahresdurchschnitts der GKV-Versicherten von 2023 ermittelt (87). Im Jahr 2023 waren 74.256.932 Personen in der GKV versichert. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung mit 84.669.326 Personen (Stand: 31.12.2023) entspricht dies einem Anteil von 87,7 %, welcher auch für die Jahre nach 2023 angenommen wird (86). Bezogen auf die ermittelte Zielpopulation von Apremilast von **408 bis 495** Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren im Jahr 2024, ergibt sich eine Anzahl von **358 bis 434** Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren in der GKV-Zielpopulation (siehe Tabelle 3-12).

Die hier berechnete Zielpopulation von **358 bis 434** Patientinnen und Patienten in der GKV basiert auf aktuellen Daten und befindet sich im unteren Bereich der Spanne der beiden vorher berichteten Patientenzahlen (88, 89). Somit bewegen sich die Angaben zur Zielpopulation für Apremilast in einer plausiblen Größenordnung.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Apremilast	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Kein Zusatznutzen	358 bis 434
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm.			

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

Auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse (DADB) wurden 358 bis 434 Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in der GKV für das Jahr 2024 ermittelt, die gemäß vorliegendem AWG für eine Behandlung mit Apremilast infrage kommen.

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.

Zur Beschreibung und Charakterisierung der Patientinnen und Patienten im AWG in Abschnitt 3.2.1 und Abschnitt 3.2.2 wurde relevante Fachliteratur durch eine orientierende Recherche identifiziert.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der (Plaque-) Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen wurde zunächst eine orientierende Literaturrecherche zu Veröffentlichungen von epidemiologischen Studien durchgeführt. Da in der Literatur für Deutschland keine bundesweit erhobenen epidemiologischen Daten für diese Patientenpopulation vorliegen, wurden zur epidemiologischen Beschreibung der Erkrankung und zur Berechnung der Zielpopulation, die Daten einer GKV-Routinedatenanalyse (DADB) herangezogen. Die Umrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Alter von 6 bis 17 Jahren erfolgte mit der aktuellen 15. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamtes. Die Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen (Abschnitt 3.2.3 bis Abschnitt 3.2.5).

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. Amgen 2024. Fachinformation: Otezla® Filmtabletten. Stand: 10.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 08.11.2024]
2. Raharja A, Mahil SK, Barker JN 2021. Psoriasis: a brief overview. *Clinical Medicine*. 21(3): 170-173. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2021-0257>
3. Nestle F, Kaplan D, Barker J 2009. Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 361(5): 496-509. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0804595>
4. Hagenström K, Müller K, Garbe C, et al. 2024. Prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis in Germany - analysis of claims data. *J Dtsch Dermatol Ges*. 22(1): 45-54. <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.15269>
5. Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. 2010. Co-morbidity and Age-related Prevalence of Psoriasis: Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Dermato-Venereologica*. 90(2): 147-151. <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0770>
6. Schlander M, Schwarz O, Viapiano M, et al. 2008. Administrative Prevalence of Psoriasis in Germany. *Value in Health*. 11(6): A615. [http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015\(10\)67013-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015(10)67013-1)
7. Benoit S, Hamm H 2007. Childhood psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 25(6): 555-562. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.08.009>
8. Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL, et al. 2018. Pediatric psoriasis: evolving perspectives. *Pediatric Dermatology*. 35(2): 170-181. <http://dx.doi.org/10.1111/pde.13382>
9. Augustin M, Krüger K, Radtke MA, et al. 2008. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology*. 216(4): 366-372. <http://dx.doi.org/10.1159/000119415>
10. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, et al. 2010. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 62(6): 979-987. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.029>
11. Nickoloff BJ, Nestle FO 2004. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *The Journal of clinical investigation*. 113(12): 1664-1675. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI22147>
12. Gudjonsson J, Karason A, Antonsdottir A, et al. 2003. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw* 0602 allele have a 2· 5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *British Journal of Dermatology*. 148(2): 233-235. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05115.x>
13. Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, et al. 2012. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *The Journal of dermatology*. 39(3): 231-241. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2012.01504.x>

14. Henseler T, Christophers E 1985. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 13(3): 450-456. [http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622\(85\)70188-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622(85)70188-0)
15. De Jager M, Van De Kerkhof P, De Jong E, et al. 2010. A cross-sectional study using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) in childhood psoriasis: negative effect on quality of life and moderate correlation of CDLQI with severity scores. *British Journal of Dermatology*. 163(5): 1099-1101. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09993.x>
16. Gupta R, Debbaneh MG, Liao W 2014. Genetic epidemiology of psoriasis. *Current dermatology reports*. 3: 61-78. <http://dx.doi.org/10.1007/s13671-013-0066-6>
17. Oostveen AM, Bergboer JG, van de Kerkhof PC, et al. 2014. Genotype-phenotype correlations in a prospective cohort study of paediatric plaque psoriasis: lack of correlation between HLA-C* 06 and family history of psoriasis. *Acta Dermato-Venereologica*. 94(6): 667–671. <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-1810>
18. Riveira-Munoz E, He S-M, Escaramís G, et al. 2011. Meta-analysis confirms the LCE3C_LCE3B deletion as a risk factor for psoriasis in several ethnic groups and finds interaction with HLA-Cw6. *Journal of Investigative Dermatology*. 131(5): 1105-1109. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2010.350>
19. Bassaganyas L, Riveira-Muñoz E, García-Aragónés M, et al. 2013. Worldwide population distribution of the common LCE3C-LCE3B deletion associated with psoriasis and other autoimmune disorders. *BMC Genomics*. 14(261): 1-11. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-14-261>
20. Zhu K-J, Zhu C-Y, Shi G, et al. 2012. Association of IL23R polymorphisms with psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *Inflammation Research*. 61: 1149-1154. <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-012-0509-8>
21. Sticherling M, Augustin M, Boehncke WH, et al. 2011. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence-a German expert consensus. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 9(10): 815-823. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2011.07668.x>
22. Özden MG, Tekin NS, Gürer MA, et al. 2011. Environmental risk factors in pediatric psoriasis: a multicenter case-control study. *Pediatric Dermatology*. 28(3): 306-312. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01408.x>
23. Seyhan M, Coşkun BK, Sağlam H, et al. 2006. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatrics International*. 48(6): 525-530. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2006.02270.x>
24. Nast A, Konberger M, Dittman M 2022. AWMF-S2k-Leitlinie (013-094). Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. Stand: 01.01.2022. [online] URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-094> [Abgerufen am: 04.10.2024]
25. Silverberg NB 2015. Update on pediatric psoriasis. *Cutis*. 95(3): 147-152.

26. Raychaudhuri SP, Gross J 2000. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatric Dermatology*. 17(3): 174-178. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1470.2000.01746.x>
27. Sagi L, Trau H 2011. The Koebner phenomenon. *Clinics in Dermatology*. 29(2): 231-236. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.09.014>
28. Kwon HH, Na SJ, Jo SJ, et al. 2012. Epidemiology and clinical features of pediatric psoriasis in tertiary referral psoriasis clinic. *The Journal of dermatology*. 39(3): 260-264. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01452.x>
29. Wozel G 2009. Behandlungsstrategien bei Psoriasis vulgaris und Psoriasisarthritis. *Der Hautarzt*. 60: 91-99. <http://dx.doi.org/10.1007/s00105-008-1662-4>
30. Davidovici BB, Sattar N, Jörg PC, et al. 2010. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *Journal of Investigative Dermatology*. 130(7): 1785-1796. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2010.103>
31. Krueger J, Bowcock A 2005. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 64(Suppl 2): ii30-ii36. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.031120>
32. Zhang L, Li Y, Yang X, et al. 2016. Characterization of Th17 and FoxP3+ Treg cells in paediatric psoriasis patients. *Scandinavian Journal of Immunology*. 83(3): 174-180. <http://dx.doi.org/10.1111/sji.12404>
33. Mahé E 2016. Childhood psoriasis. *European Journal of Dermatology*. 26(6): 537-548. <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2016.2932>
34. Fortina AB, Bardazzi F, Berti S, et al. 2017. Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. *European Journal of Pediatrics*. 176: 1339-1354. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-017-2985-x>
35. Phan K, Lee G, Fischer G 2020. Pediatric psoriasis and association with cardiovascular and metabolic comorbidities: Systematic review and meta-analysis. *Pediatric Dermatology*. 37(4): 661-669. <http://dx.doi.org/10.1111/pde.14208>
36. Lebwohl M, Langley RG, Paul C, et al. 2022. Evolution of Patient Perceptions of Psoriatic Disease: Results from the Understanding Psoriatic Disease Leveraging Insights for Treatment (UPLIFT) Survey. *Dermatology and therapy*. 12(1): 61-78. <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-021-00635-4>
37. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, et al. 2009. Association of Psoriasis With Coronary Artery, Cerebrovascular, and Peripheral Vascular Diseases and Mortality. *Archives of Dermatology*. 145(6): 700-703. <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2009.94>

38. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. 2013. Psoriasis Severity and the Prevalence of Major Medical Comorbidity: A Population-Based Study. *JAMA Dermatology*. 149(10): 1173-1179. <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.5015>
39. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, et al. 2015. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*. 231(1): 35-40. <http://dx.doi.org/10.1159/000381913>
40. Rendon A, Schäkel K 2019. Psoriasis pathogenesis and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 20(6): 1475. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20061475>
41. Bronckers I, Paller A, Van Geel M, et al. 2015. Psoriasis in children and adolescents: diagnosis, management and comorbidities. *Pediatric Drugs*. 17: 373-384. <http://dx.doi.org/10.1007/s40272-015-0137-1>
42. Tollefson MM 2014. Diagnosis and management of psoriasis in children. *Pediatric Clinics*. 61(2): 261-277. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2013.11.003>
43. Chiam L, De Jager M, Giam Y, et al. 2011. Juvenile psoriasis in European and Asian children: similarities and differences. *British Journal of Dermatology*. 164(5): 1101-1103. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10196.x>
44. Shah KN 2013. Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: current and future. *American Journal of Clinical Dermatology*. 14: 195-213. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-013-0026-8>
45. Mercy K, Kwasny M, Cordero KM, et al. 2013. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. *Pediatric Dermatology*. 30(4): 424-428. <http://dx.doi.org/10.1111/pde.12072>
46. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. 2021. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm (2021). Stand: 19.02.2021. [online] URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-001> [Abgerufen am: 08.10.2024]
47. Lewis-Jones M, Finlay A 1995. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *British Journal of Dermatology*. 132(6): 942-949. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb16953.x>
48. Kimball AB, Wu EQ, Guérin A, et al. 2012. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 67(4): 651-657. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.11.948>
49. Gonzalez J, Cunningham K, Perlmutter J, et al. 2016. Systematic Review of Health-Related Quality of Life in Adolescents with Psoriasis. *Dermatology*. 232(5): 541-549. <http://dx.doi.org/10.1159/000450826>

50. Oostveen A, De Jager M, Van De Kerkhof P, et al. 2012. The influence of treatments in daily clinical practice on the Children's Dermatology Life Quality Index in juvenile psoriasis: a longitudinal study from the Child-CAPTURE patient registry. *British Journal of Dermatology*. 167(1): 145-149. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10996.x>
51. Kelly KA, Balogh EA, Kaplan SG, et al. 2021. Skin Disease in Children: Effects on Quality of Life, Stigmatization, Bullying, and Suicide Risk in Pediatric Acne, Atopic Dermatitis, and Psoriasis Patients. *Children (Basel)*. 8(11): 1057. <http://dx.doi.org/10.3390/children8111057>
52. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. 2011. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research*. 303: 1-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-010-1080-1>
53. Celltrion Healthcare 2024. Fachinformation: Yuflyma 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 05.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 04.10.2024]
54. Pfizer 2024. Fachinformation: Enbrel® 25 mg. Stand: 04.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
55. Novartis 2023. Fachinformation: Cosentyx® 150 mg / - 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx® 150 mg / - 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: 05.2023. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
56. Amgen 2024. Fachinformation: WEZENLA® 45 mg Injektionslösung, WEZENLA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 06.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
57. AbbVie 2024. Fachinformation: Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 07.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
58. Novartis 2023. Fachinformation: Cosentyx® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 05.2023. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
59. Stadapharm 2024. Fachinformation: Uzpruvo® 45 mg/-90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 06.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
60. Pfizer 2024. Fachinformation: Enbrel® 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: 04.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
61. Hart D, Bossert E 1994. Self-reported fears of hospitalized school-age children. *Journal of Pediatric Nursing*. 9(2): 83-90.
62. Kortessluoma RL, Nikkonen M 2004. 'I had this horrible pain': the sources and causes of pain experiences in 4- to 11-year-old hospitalized children. *J Child Health Care*. 8(3): 210-231. <http://dx.doi.org/10.1177/1367493504045822>

63. Taddio A, Ipp M, Thivakaran S, et al. 2012. Survey of the prevalence of immunization non-compliance due to needle fears in children and adults. *Vaccine*. 30(32): 4807-4812. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.011>
64. Bird L, McMurtry CM 2012. Fear in pediatric acute pain: role and measurement. *Pain Manag*. 2(6): 527-529. <http://dx.doi.org/10.2217/pmt.12.56>
65. Noel M, McMurtry CM, Chambers CT, et al. 2010. Children's memory for painful procedures: the relationship of pain intensity, anxiety, and adult behaviors to subsequent recall. *Journal of Pediatric Psychology*. 35(6): 626-636. <http://dx.doi.org/10.1093/jpepsy/jsp096>
66. Taddio A, Chambers CT, Halperin SA, et al. 2009. Inadequate pain management during routine childhood immunizations: the nerve of it. *Clinical Therapeutics*. 31 Suppl 2: 152-167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.07.022>
67. McMurtry CM, Pillai Riddell R, Taddio A, et al. 2015. Far From "Just a Poke": Common Painful Needle Procedures and the Development of Needle Fear. *Clinical Journal of Pain*. 31(10 Suppl): 3-11. <http://dx.doi.org/10.1097/ajp.0000000000000272>
68. Kelly KA, Ewulu A, Emmerich VK, et al. 2021. Refractory Pediatric Psoriasis and Atopic Dermatitis: The Importance of Therapeutical Adherence and Biological Management. *Biomedicines*. 9(8). <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9080958>
69. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. 2019. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 80(4): 1029-1072. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057>
70. Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, et al. 2020. Joint American Academy of Dermatology National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 82(1): 161-201. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.049>
71. Kim WB, Marinas JE, Qiang J, et al. 2015. Adverse events resulting in withdrawal of biologic therapy for psoriasis in real-world clinical practice: A Canadian multicenter retrospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 73(2): 237-241. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.04.023>
72. Sankawa Y 2020. Erste Zulassung für Behçet-Patienten mit oralen Aphthen. *hautnah dermatologie*. 36(5): 76. <http://dx.doi.org/10.1007/s15012-020-4118-x>
73. ClinicalTrials.gov 2024. Efficacy and Safety Study of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects From 6 Through 17 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Stand: 14.06.2024. [online] URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03701763?tab=results#results-overview> [Abgerufen am: 08.10.2024]

74. Fiorillo L, Becker E, de Lucas R, et al. 2024. Efficacy and Safety Results of Apremilast in Pediatric Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 16-Week Results From SPROUT, a Phase 3, Randomized, Controlled Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 90(6): 1232-1239. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2023.11.068>
75. Celgene GmbH 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Apremilast (Otezla®) Modul 4A Plaque Psoriasis. Stand: 13.02.2015. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-791/2015-02-13_Modul4A_Apremilast.pdf [Abgerufen am: 19.06.2024]
76. ClinicalTrials.gov 2024. A Long-term Extension Study of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects From 6 Through 17 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Stand: 19.09.2024. [online] URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04175613> [Abgerufen am: 08.10.2024]
77. ClinicalTrials.gov 2024. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Apremilast in Japanese Pediatric Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Stand: 13.06.2024. [online] URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05565560> [Abgerufen am: 08.10.2024]
78. Amgen 2024. Patients with paediatric psoriasis – prevalence, incidence and patient characteristics. Data on file. Stand: 19.06.2024
79. Amgen 2024. Study Protocol: Patients with paediatric psoriasis – prevalence, incidence, patient characteristics and HCRU / costs. Data on file. Stand: 24.05.2024
80. Biermann M, Kolb B 2023. Epidemiology, comorbidity, and use of systemic therapies in patients with paediatric psoriasis in Germany. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 182-183: 1-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2023.10.004>
81. Biermann MH, Melzer N 2019. Prevalence and biological treatment of psoriasis in children and adolescents in Germany. *Journal of Investigative Dermatology*. 139(9, Supplement): S239. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2019.07.153>
82. Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. 2013. Drug supply for children with psoriasis in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 11(8): 751-755. <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.12102>
83. Jacobi A, Kis A, Radtke M, et al. 2015. Regionale Unterschiede in der Versorgung der juvenilen Psoriasis in Deutschland. *Aktuelle Dermatologie*. 41: 333-339. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1392778>
84. Matusiewicz D, Koerber A, Schadendorf D, et al. 2014. Childhood psoriasis--an analysis of German health insurance data. *Pediatric Dermatology*. 31(1): 8-13. <http://dx.doi.org/10.1111/pde.12205>

85. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2024. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2021). URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Erg%e4;bnis&levelid=1648554604429&acceptscookies=false#abreadcrumb> [Abgerufen am: 09.10.2024]
86. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2024. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2023). Stand: 06.10.2024. [online] URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1728213783707&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb> [Abgerufen am: 06.10.2024]
87. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2024. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 07.05.2024. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf [Abgerufen am: 06.10.2024]
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis, > 6 Jahre). Stand: 18.02.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4708/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-577_BAnz.pdf [Abgerufen am: 19.06.2024]
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ixekizumab. Stand: 10.03.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-569/2021-03-10_Geltende-Fassung_Ixekizumab_D-570.pdf [Abgerufen am: 19.06.2024]
90. Amgen 2024. Herleitung der Zielpopulation. Data on file.

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 3-22 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 3-14 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apremilast	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	20 kg bis < 50 kg KG: 1 x 20 mg 2 x täglich, oral ≥ 50 kg KG: 1 x 30 mg 2 x täglich, oral Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	15 kg bis < 30 kg KG: 1 x 20 mg alle 2 Wochen ≥ 30 kg KG: 1 x 40 mg alle 2 Wochen als subkutane Injektion Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	26,1	1
Etanercept		In Abhängigkeit des KG^a: 0,8 mg / kg KG 1 x 18,9 mg bis 50 mg 1 x wöchentlich als subkutane Injektion Kontinuierliche Behandlung für bis zu 24 Wochen	24	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Secukinumab	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	< 50 kg KG: 1 x 75 mg 1 x monatlich ≥ 50 kg KG: 1 x 150 mg bis 1 x 300 mg 1 x monatlich als subkutane Injektion Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	12	1
Ustekinumab		< 60 kg KG^a: 0,75 mg /kg KG 1 x 17,7 mg alle 12 Wochen ≥ 60 bis ≤ 100 kg KG: 1 x 45 mg alle 12 Wochen als subkutane Injektion Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	4,3	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>Die Berechnung erfolgte mit ungerundeten Zahlen. Zur besseren Übersicht werden die Zahlen auf die erste Nachkommastelle gerundet angegeben.</p> <p>a: Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurde das durchschnittliche Körpergewicht von 6-Jährigen mit 23,6 kg als Minimalverbrauch zugrunde gelegt.</p> <p>KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm.</p> <p>Quellen: (1-11)</p>				

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

Grundsätzliche Annahmen

Analog der Tragenden Gründe des G-BA zur Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) von Secukinumab bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist (7). Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen

Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Dabei betrug das durchschnittliche Körpergewicht von 6-Jährigen: 23,6 kg und von 17-Jährigen: 67,0 kg (8). Bei Arzneimitteln, die patientenindividuell dosiert eingesetzt werden, wird jeweils eine Spanne des Verbrauchs und dementsprechend auch der Kosten angegeben. Käme es theoretisch zum Verwurf, wird für die Kostenberechnung angenommen, dass die nächsthöhere Dosierung, die den Verbrauch einer vollständigen Einheit darstellt, komplett verbraucht wurde.

Zu bewertendes Arzneimittel

Apremilast

Die empfohlene Apremilast-Dosis beträgt gemäß Fachinformation bei einem Körpergewicht von 20 kg bis unter 50 kg oral 2 x täglich 20 mg und ab einem Körpergewicht von ≥ 50 kg oral 2 x täglich 30 mg. Laut Fachinformation besteht keine zeitliche Begrenzung, sollte jedoch nach 24 Wochen kein therapeutischer Nutzen erkennbar sein, soll die Behandlung überdacht werden. Die Titrationsphase wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Somit ergeben sich 730,0 Behandlungen im Jahr mit 20 bzw. 30 mg Apremilast (3).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adalimumab

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Adalimumab stammen aus der gültigen Fachinformation zu Adalimumab. Adalimumab ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze sowie als Fertigpen in den Dosisstärken 20 mg, 40 mg und 80 mg verfügbar. Adalimumab ist subkutan zu injizieren. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis bei einem Körpergewicht von 15 kg bis weniger als 30 kg 20 mg alle 2 Wochen. Ab einem Körpergewicht von mindestens 30 kg sollten 40 mg alle 2 Wochen angewendet werden. Bei Adalimumab handelt es sich um eine kontinuierliche, 2-wöchentliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist. Infolgedessen erhalten die Patientinnen und Patienten jeweils 26,1 Behandlungen mit 20 mg bzw. 40 mg Adalimumab im Jahr (1, 2).

Etanercept

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Etanercept stammen aus der gültigen Fachinformation zu Etanercept. Etanercept ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze sowie als Fertigpen in den Dosisstärken 10 mg, 25 mg und 50 mg verfügbar. Gemäß Fachinformation wird Etanercept 1 x wöchentlich für bis zu 24 Wochen in einer Dosierung von 0,8 mg / kg Körpergewicht (bis zu 50 mg pro Dosis) subkutan angewendet. Im Falle einer erneuten Behandlung ist das oben beschriebene Dosierungsschema zu befolgen. Bei Etanercept handelt es sich um eine kontinuierliche, wöchentliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation auf 24 Wochen beschränkt ist. Infolgedessen erhalten die Patientinnen und Patienten jeweils 24,0 Behandlungen mit 18,9 mg bis 50 mg Etanercept im Jahr (6, 11).

Secukinumab

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Secukinumab stammen aus der gültigen Fachinformation zu Secukinumab. Secukinumab ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze sowie als Fertigen in den Dosisstärken 75 mg sowie 150 mg / 300 mg verfügbar. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg monatlich einmalig 75 mg subkutan. Bei einem Körpergewicht von mindestens 50 kg wird eine monatliche subkutane Dosis von 150 mg bis 300 mg angewendet. Bei Secukinumab handelt es sich um eine kontinuierliche, monatliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist. Infolgedessen erhalten die Patientinnen und Patienten 12,0 Behandlungen mit 75 mg bzw. 150 mg bis 300 mg Secukinumab im Jahr (4, 5).

Ustekinumab

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Ustekinumab stammen aus der gültigen Fachinformation zu Ustekinumab. Ustekinumab ist als Injektionslösung und Injektionslösung in einer Fertigspritze in den Dosisstärken 45 mg und 45 / 90 mg verfügbar. Die empfohlene Ustekinumab-Dosierung für Patientinnen und Patienten unter 60 kg beträgt alle 12 Wochen 0,75 mg / kg Ustekinumab subkutan. Für Patientinnen und Patienten unter 60 kg sollte das Injektionsvolumen (ml) mit der Formel Körpergewicht (kg) × 0,0083 (ml / kg) berechnet werden, alternativ kann Tabelle 2 der Fachinformation von Ustekinumab für die Bestimmung des Injektionsvolumens herangezogen werden. Für die folgenden Abschnitte wird in dieser Gewichtsklasse von der 17,7 mg Dosis für die untere Grenze bei Kindern zwischen 6 und 7 Jahren ausgegangen. Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 60 kg und 100 kg erhalten 45 mg subkutan alle 12 Wochen als Erhaltungsdosis. Es wird angenommen, dass jedes Jahr 4,3 Behandlungen pro Patientin und Patient in der Erhaltungstherapie durchgeführt werden. Bei Ustekinumab handelt es sich um eine kontinuierliche, 12-wöchentliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist. Infolgedessen erhalten die Patientinnen und Patienten jeweils 4,3 Behandlungen mit 17,7 mg bis 45 mg Ustekinumab im Jahr (9, 10).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Apremilast	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	20 kg bis < 50 kg KG: 1 x 20 mg 2 x täglich, oral ≥ 50 kg KG: 1 x 30 mg 2 x täglich, oral Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	15 kg bis < 30 kg KG: 1 × 20 mg alle 2 Wochen ≥ 30 kg KG: 1 × 40 mg alle 2 Wochen als subkutane Injektion Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	26,1
Etanercept		In Abhängigkeit des KG^a: 0,8 mg / kg KG 1 x 18,9 mg bis 1 x 50 mg 1 x wöchentlich als subkutane Injektion Kontinuierliche Behandlung für bis zu 24 Wochen	24
Secukinumab		< 50 kg KG: 1 x 75 mg 1 x monatlich ≥ 50 kg KG: 1 x 150 mg bis 1 x 300 mg 1 x monatlich als subkutane Injektion Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ustekinumab	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	< 60 kg KG^a: 1 x 17,7 mg alle 12 Wochen ≥ 60 kg bis ≤ 100 kg KG: 1 x 45 mg alle 12 Wochen als subkutane Injektion Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	4,3
<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>Die Berechnung erfolgte mit ungerundeten Zahlen. Zur besseren Übersicht werden die Zahlen auf die erste Nachkommastelle gerundet angegeben.</p> <p>a: Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurde das durchschnittliche Körpergewicht von 6-Jährigen mit 23,6 kg als Minimalverbrauch zugrunde gelegt.</p> <p>KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm, mg: Milligramm.</p> <p>Quellen: (1-11)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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)	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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apremilast	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	365,0	20 kg bis < 50 kg KG: <u>40 mg Tagesdosis</u> 20 mg Tabletten $\hat{=}$ 2 Tabletten pro Tag ≥ 50 kg KG: <u>60 mg Tagesdosis</u> 30 mg Tabletten $\hat{=}$ 2 Tabletten pro Tag	20 kg bis < 50 kg KG: <u>40 mg Tagesdosis</u> 20 mg Tabletten $\times 2 \times$ 365 Tage: 14.600 mg $\hat{=}$ 730 Tabletten ≥ 50 kg KG: <u>60 mg Tagesdosis</u> 30 mg Tabletten $\times 2 \times$ 365 Tage: 21.900 mg $\hat{=}$ 730 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	26,1	15 kg bis < 30 kg KG: <u>20 mg Tagesdosis alle 2 Wochen</u> 20 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertipen $\hat{=}$ 1 Fertigspritze / Fertipen pro Gabe ≥ 30 kg KG: <u>40 mg Tagesdosis alle 2 Wochen</u> 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertipen $\hat{=}$ 1 Fertigspritze / Fertipen pro Gabe	15 kg bis < 30 kg KG: <u>20 mg Tagesdosis alle 2 Wochen</u> 20 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertipen $\times 26,1$ Tage: 521,4 mg $\hat{=}$ 26,1 Fertigspritzen / Fertipens ≥ 30 kg KG: <u>40 mg Tagesdosis alle 2 Wochen</u> 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertipen $\times 26,1$ Tage: 1.042,9 mg $\hat{=}$ 26,1 Fertigspritzen / Fertipens

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Etanercept	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	24,0	In Abhängigkeit des KG^a: <u>18,9 mg Tagesdosis</u> <u>1 x wöchentlich</u> 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung $\hat{=}$ 1 Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung pro Gabe <u>50 mg Tagesdosis</u> <u>1 x wöchentlich</u> 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen $\hat{=}$ 1 Fertigspritze / Fertigpen pro Gabe	In Abhängigkeit des KG: <u>25 mg Tagesdosis</u> <u>1 x wöchentlich</u> 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung \times 24 Tage: 600 mg = 24 Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung <u>50 mg Tagesdosis</u> <u>1 x wöchentlich</u> 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen \times 24 Tage: 1.200 mg = 24 Fertigspritzen / Fertigpens
Secukinumab		12,0	< 50 kg KG: <u>75 mg Tagesdosis</u> <u>1 x monatlich</u> 75 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen $\hat{=}$ 1 Fertigspritze / Fertigpen pro Gabe \geq 50 kg KG: <u>150 mg bis 300 mg Tagesdosis</u> <u>1 x monatlich</u> 150 mg bis 300 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen $\hat{=}$ 1 Fertigspritze / Fertigpen pro Gabe	< 50 kg KG: <u>75 mg Tagesdosis</u> <u>1 x monatlich</u> 75 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen \times 12 Tage: 900 mg = 12 Fertigspritzen / Fertigpens \geq 50 kg KG: <u>150 mg bis 300 mg Tagesdosis</u> <u>1 x monatlich</u> 150 mg bis 300 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen \times 12 Tage: 1.800 mg bis 3.600 mg = 12 Fertigspritzen / Fertigpens

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ustekinumab	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	4,3	<p>< 60 kg KG^a: <u>17,7 mg Tagesdosis alle 12 Wochen</u> 45 mg Injektionslösung in Durchstechflasche \triangleq 1 Durchstechflasche pro Gabe</p> <p>≥ 60 kg bis ≤ 100 kg KG: <u>45 mg Tagesdosis alle 12 Wochen</u> 45 mg Injektionslösung in Fertigspritze \triangleq 1 Fertigspritze pro Gabe</p>	<p>< 60 kg KG: <u>17,7 mg Tagesdosis alle 12 Wochen</u> 45 mg Injektionslösung in Durchstechflasche \times 4,3 Tage: 195,5 mg = 4,3 Durchstechflaschen</p> <p>≥ 60 kg bis ≤ 100 kg KG: <u>45 mg Tagesdosis alle 12 Wochen</u> 45 mg Injektionslösung in Fertigspritze \times 4,3 Tage: 195,5 mg = 4,3 Fertigspritzen</p>
<p>Die Berechnung erfolgte mit ungerundeten Zahlen. Zur besseren Übersicht werden die Zahlen auf die erste Nachkommastelle gerundet angegeben.</p> <p>a: Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurde das durchschnittliche Körpergewicht von 6-Jährigen mit 23,6 kg als Minimalverbrauch zugrunde gelegt.</p> <p>KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm, mg: Milligramm.</p> <p>Quellen: (1-11)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 durchschnittliche Jahresverbrauch der in der Tabelle 3-16 aufgeführten Arzneimittel wurde anhand der jeweiligen Fachinformation des betreffenden Arzneimittels berechnet. Für jeden Wirkstoff wurde die Anzahl der Behandlungen mit der angewendeten Wirkstoffmenge multipliziert, um die Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patientin oder Patient und Jahr (Jahresverbrauch) zu berechnen. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von 6-Jährigen: 23,6 kg und 17-Jährigen: 67,0 kg) (1-11).

Details zur Berechnung des Verbrauchs pro Gabe sowie des Jahresverbrauchs sind Tabelle 3-16 entnehmen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Apremilast

Für die Behandlung mit Apremilast wird gemäß Fachinformation eine Dosierung von 2 x 20 mg (20 kg < 50 kg KG) bzw. 2 x 30 mg (≥ 50 kg KG) täglich empfohlen. Hieraus entsteht für die relevante Patientenpopulation ein Jahresverbrauch pro Patientin oder Patient von 730 Tabletten à 20 mg (20 kg < 50 kg KG) bzw. 730 Tabletten à 30 mg (≥ 50 kg KG). Dies entspricht einer Spanne des Jahresverbrauches von 14.600 mg bis 21.900 mg pro Behandlungsjahr (3).

20 kg < 50 kg Körpergewicht:

$$2 \times 20 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 14.600 \text{ mg pro Behandlungsjahr}$$

≥ 50 kg Körpergewicht:

$$2 \times 30 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 21.900 \text{ mg pro Behandlungsjahr}$$

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adalimumab

Der Jahresverbrauch pro Patientin oder Patient wurde anhand der in der Fachinformation von Adalimumab vorgegebenen Dosierung ermittelt. Bei einer empfohlenen Dosis alle 2 Wochen von 20 mg bei einem Körpergewicht von 15 kg < 30 kg bzw. 40 mg bei einem Körpergewicht ≥ 30 kg ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patientin oder Patient von 26,1 Fertigspritzen / Fertigpens à 20 mg bzw. 40 mg. Dies entspricht 521,4 mg bis 1.042,9 mg pro Behandlungsjahr (1, 2).

15 kg < 30 kg Körpergewicht:

$$20 \text{ mg} \times 26,1 \text{ Behandlungstage} = 521,4 \text{ mg pro Behandlungsjahr}$$

≥ 30 kg Körpergewicht:

$$40 \text{ mg} \times 26,1 \text{ Behandlungstage} = 1.042,9 \text{ mg pro Behandlungsjahr}$$

Etanercept

Der Jahresverbrauch pro Patientin oder Patient wurde anhand der in der Fachinformation von Etanercept vorgegebenen Dosierung ermittelt. Bei einer empfohlenen Tagesdosis von 18,9 mg bis 50 mg 1 x wöchentlich ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patientin oder Patient von 24 Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 25 mg bzw. 24 Fertigspritzen / Fertigpens à 50 mg. Dies entspricht 600 mg bis 1.200 mg pro Behandlungsjahr (6, 11).

jegliches Körpergewicht:

$$25 \text{ mg} \times 24 \text{ Behandlungstage} = 600 \text{ mg pro Behandlungsjahr bis}$$

$$50 \text{ mg} \times 24 \text{ Behandlungstage} = 1.200 \text{ mg pro Behandlungsjahr}$$

Secukinumab

Für die Behandlung mit Secukinumab wird gemäß Fachinformation eine Dosierung von 75 mg (< 50 kg KG) bzw. 150 mg bis 300 mg (\geq 50 kg KG) 1 x monatlich empfohlen. Hieraus entsteht für die relevante Patientenpopulation ein Jahresverbrauch pro Patientin oder Patient von 12 Fertigspritzen / Fertigpens à 75 mg (< 50 kg KG) bzw. 12 Fertigspritzen / Fertigpens à 150 mg bis 300 mg (\geq 50 kg KG). Dies entspricht einer Spanne des Jahresverbrauches von 900 mg bzw. 1.800 mg bis 3.600 mg pro Behandlungsjahr (4, 5).

< 50 kg Körpergewicht:

75 mg \times 12 Behandlungstage = 900 mg pro Behandlungsjahr

\geq 50 kg Körpergewicht:

150 mg \times 12 Behandlungstage = 1.800 mg pro Behandlungsjahr bis

300 mg \times 12 Behandlungstage = 3.600 mg pro Behandlungsjahr

Ustekinumab

Der Jahresverbrauch pro Patientin oder Patient wurde anhand der in der Fachinformation von Ustekinumab vorgegebenen Dosierung ermittelt. Bei einer empfohlenen Tagesdosis alle 12 Wochen von 17,7 mg bei einem Körpergewicht von < 60 kg und von 45 mg bei einem Körpergewicht von \geq 60 kg bis \leq 100 kg ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patientin oder Patient von 4,3 Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen à 45 mg. Dies entspricht in beiden Patientengruppen 195,5 mg pro Behandlungsjahr (9, 10).

< 60 kg Körpergewicht und \geq 60 kg bis \leq 100 kg Körpergewicht

45 mg \times 4,3 Behandlungstage = 195,5 mg pro Behandlungsjahr

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Apremilast ^a	630,99 € (OTEZLA 20 mg Filmtabletten, 56 St.) PZN: Noch nicht bekannt	594,68 € (2,00 € ^b , 34,31 € ^c)
	2.760,99 € (OTEZLA 30 mg Filmtabletten, 168 St.) PZN: 10991888	2.604,60 € (2,00 € ^b , 154,39 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Adalimumab ^a	499,99 € (YUFLYMA 20 mg/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 2 St.) PZN: 16847715	470,93 € (2,00 € ^b , 27,06 € ^c)
	2.804,97 €^d (HUMIRA 40 mg / 0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen, 6 St.) PZN: 11515279	2.802,97 €^d (2,00 € ^b)
Etanercept ^a	2.548,84 €^d (ENBREL 25 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 24 St.) PZN: 03753295	2.546,84 €^d (2,00 € ^b)
	2.548,84 €^d (ENBREL 50 mg, Injektionslösung in einer Fertigspritze, 12 St.) PZN: 04492425	2.546,84 €^d (2,00 € ^b)
Secukinumab ^a	406,41 € (COSENTYX 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 St.) PZN: 17450121	404,41 € (2,00 € ^b)
	4.654,03 € (COSENTYX 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 6 St.) PZN: 10626692	4.652,03 € (2,00 € ^b)
	4.654,03 € (COSENTYX 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 3 St.) PZN: 16507221	4.652,03 € (2,00 € ^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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ustekinumab ^a	4.637,60 € (WEZENLA 45 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche, 1 St.) PZN: 19279513	4.374,04 € (2,00 € ^b , 261,56 € ^c)
	3.480,00 € (UZPRUVO 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 St.) PZN: 19289954	3.282,55 € (2,00 € ^b , 195,45 € ^c)
<p>Stand: 01.10.2024</p> <p>a: Es wird jeweils nur das wirtschaftlichste Präparat oder bei mehreren Präparaten ein Vertreter mit identischem Preis dargestellt mit Ausnahme des zu bewertenden Arzneimittels Apremilast. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wurde ein Präparat gewählt, dessen Apothekenverkaufspreis auf dem Festbetrag liegt.</p> <p>b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V.</p> <p>c: Rabatt nach § 130a Abs. 1, 1a und 1b SGB V.</p> <p>d: Festbetrag (Stufe II)</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Sozialgesetzbuch 5. Buch; St.: Stück.</p> <p>Quelle: (12)</p>		

Zum Zeitpunkt des Beginns des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V ist die Apremilast 20 mg Packung noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet und es existiert noch keine Pharmazentralnummer (PZN).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurden der Lauer-Taxe (Stand 01.10.2024) entnommen (12). Die Kosten der dargestellten Wirkstoffe wurden unter Einbezug eines möglichen Festbetrags sowie der gesetzlichen Abschläge nach § 130 und § 130a SGB V berechnet. Entsprechend der Angaben in der Dossievorlage wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV die zweckmäßigste, wirtschaftlichste, verordnungsfähige Packungsgröße gewählt. Sofern ein Festbetrag vorlag, wurde ein Präparat gewählt, dessen Apothekenverkaufspreis auf dem Festbetrag liegt.

Die Kosten für patentgeschützte Arzneimittel berechnen sich wie folgt:

$$\begin{aligned}
 & \text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \\
 & \text{Apothekenverkaufspreis (inkl. Mehrwertsteuer)} - \\
 & \text{Apothekenabschlag (2,00 €)} - \text{Herstellerrabatt (7 \% des Herstellerabgabepreises)}
 \end{aligned}$$

Für Apremilast ergeben sich somit nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 56 Tabletten à 20 mg aus GKV-Perspektive Kosten in der Höhe von 594,68 € (630,99 € - 2,00 € - 34,31 €) und für eine Packung mit 168 Tabletten à 30 mg Apremilast von 2.604,60 € (2.760,99 € - 2,00 € - 154,39 €).

Für die anderen Präparate wurde bei der Berechnung analog verfahren. Die einzelnen Preiskomponenten der herangezogenen Packungen für die medikamentösen Therapien aus Tabelle 3-17 befinden sich in nachfolgender Tabelle 3-18.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Übersicht über die einzelnen Preiskomponenten

Arzneimittel	Hersteller- abgabepreis in Euro	Hersteller- abschlag in Euro	Apotheken- einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheken- verkaufs- preis in Euro	GKV- Preis nach Rabatten in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel						
Apremilast (OTEZLA 20 mg Filmtabletten, 56 St.)	490,12 €	34,31 € ^b	506,29 €	2,00 € ^c	630,99 €	594,68 €
Apremilast (OTEZLA 30 mg Filmtabletten, 168 St.)	2.205,55 €	154,39 € ^b	2.244,08 €	2,00 € ^c	2.760,99 €	2.604,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Adalimumab (YUFLYMA 20 mg/0,2 ml Injek- tionslösung in einer Fertigspritze, 2 St.)	386,51 €	27,06 € ^b	399,42 €	2,00 € ^c	499,99 €	470,93 €
Adalimumab (HUMIRA 40 mg / 0,4 ml Injek- tionslösung im Fertigpen, 6 St.)	2.241,43 €	0,00 €	2.279,96 €	2,00 € ^c	2.804,97 €	2.802,97 €^d
Etanercept (ENBREL 25 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 24 St.)	2.032,46 €	0,00 €	2.070,99 €	2,00 € ^c	2.548,84 €	2.546,84 €^d
Etanercept (ENBREL 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 12 St.)	2.032,46 €	0,00 €	2.070,99 €	2,00 € ^c	2.548,84 €	2.546,84 €^d
Secukinumab (COSENTYX 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 St.)	312,50 €	0,00 €	323,07 €	2,00 € ^c	406,41 €	404,41 €

Arzneimittel	Hersteller- abgabepreis in Euro	Hersteller- abschlag in Euro	Apotheken- einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheken- verkaufs- preis in Euro	GKV- Preis nach Rabatten in Euro ^a
Secukinumab (COSENTYX 150 mg Injektions- lösung in einer Fertigspritze, 6 St.)	3.750,00 €	0,00 €	3.788,53 €	2,00 € ^c	4.654,03 €	4.652,03 €
Secukinumab (COSENTYX 300 mg Injektions- lösung in einer Fertigspritze, 3 St.)	3.750,00 €	0,00 €	3.788,53 €	2,00 € ^c	4.654,03 €	4.652,03 €
Ustekinumab (WEZENLA 45 mg Injektionslösung in einer Durchstech- flasche, 1 St.)	3.736,60 €	261,56 € ^b	3.775,13 €	2,00 € ^c	4.637,60 €	4.374,04 €
Ustekinumab (UZPRUVO 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 1 St.)	2.792,16 €	195,45 € ^b	2.830,69 €	2,00 € ^c	3.480,00 €	3.282,55 €

Stand: 01.10.2024

a: Der GKV-Preis entspricht dem Apothekenverkaufspreis abzüglich Herstellerrabatt und Apothekenabschlag.

b: Rabatt nach § 130a Abs. 1, 1a und 1b SGB V.

c: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V.

d: Festbetrag (Stufe II)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB V: Sozialgesetzbuch 5. Buch; St.: Stück.

Quelle: (12)

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 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelmäßige 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apremilast	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferongamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	1
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	1
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Adalimumab (Fortsetzung)	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	1	1
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	1
		HBV-DNA (GOP 32817)	1	1
Etanercept		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferongamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	1
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	1
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1	1
		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)5	1	1
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	1
		HBV-DNA (GOP 32817)	1	1
		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Secukinumab		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ustekinumab		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferongamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ustekinumab (Fortsetzung)	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	1
BCG: Bacille Calmette-Guérin; CFP-10: 10-kDa Culture Filtrate Protein; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ESAT-6: 6-kDa Early Secreted Antigenic Target; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis B-Core; HBs: Hepatitis B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus. Quellen: (1-7, 9-11, 13)				

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

Die in Tabelle 3-19 genannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus den jeweiligen gültigen Fachinformationen und wurden in den beiden Verfahren zu Secukinumab und Ixekizumab seitens des G-BA als erforderlich aufgeführt (1-7, 9-11, 13).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferongamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	17,42 €
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
HBV-DNA (GOP 32817)	89,50 €
BCG: Bacille Calmette-Guérin; CFP-10: 10-kDa Culture Filtrate Protein; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ESAT-6: 6-kDa Early Secreted Antigenic Target; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis B-Core; HBs: Hepatitis B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus. Quelle: (14)	

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

Die Kosten und die Punktzahlen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 3. Quartal 2024 (14).

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (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 3-21: 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 Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Apremilast	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferongamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	17,42 €
		HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
		HBV-DNA (GOP 32817)	89,50 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Etanercept	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferongamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	17,42 €
		HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
		HBV-DNA (GOP 32817)	89,50 €
Secukinumab		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend
Ustekinumab		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferongamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	17,42 €
<p>BCG: Bacille Calmette-Guérin; CFP-10: 10-kDa Culture Filtrate Protein; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ESAT-6: 6-kDa Early Secreted Antigenic Target; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis B-Core; HBs: Hepatitis B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus.</p> <p>Quellen: (1-7, 9-11, 13, 14)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: 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 €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Apremilast	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	7.752,08 € bis 11.317,61 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	7.752,08 € bis 11.317,61 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis	6.138,91 € bis 12.179,57 €	181,82 €	Nicht zutreffend	6.320,73 € bis 12.361,39 €
Etanercept		2.546,84 € bis 5.093,68 €	181,82 €	Nicht zutreffend	2.728,66 € bis 5.275,50 €
Secukinumab		4.852,92 € bis 18.608,12 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	4.852,92 € bis 18.608,12 €
Ustekinumab		14.263,46 € bis 19.006,25 €	75,42 €	Nicht zutreffend	14.338,88 € bis 19.081,67 €
Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte mit ungerundeten Zahlen. Zur besseren Übersicht werden die Zahlen auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quellen: (14, 15)					

Die nachfolgende Tabelle 3-23 zeigt zur besseren Nachvollziehbarkeit eine vereinfachte Darstellung der Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patientin oder Patient und Jahr. Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten basieren auf den Kosten pro Einheit der einzelnen Präparate, multipliziert mit der Anzahl an Anwendungen pro Jahr.

Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patientin oder Patient und Jahr

Wirkstoff	Packungsinhalte	GKV-Kosten pro Packung in Euro	Benötigte Stückzahl pro Jahr	Arzneimittelkosten pro Patientin oder Patient pro Jahr in Euro
Apremilast (OTEZLA 20 mg Filmtabletten, 56 St.)	56 x 20 mg	594,68 €	730,0	7.752,08 €
Apremilast (OTEZLA 30 mg Filmtabletten, 168 St.)	168 x 30 mg	2.604,60 €	730,0	11.317,61 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab (YUFLYMA 20 mg/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 2 St.)	2 x 20 mg	470,93 €	26,1	6.138,91 €
Adalimumab (HUMIRA 40 mg / 0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen, 6 St.)	6 x 40 mg	2.802,97 €	26,1	12.179,57 € ^a
Etanercept (ENBREL 25 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 24 St.)	24 x 25 mg	2.546,84 €	24,0	2.546,84 € ^a
Etanercept (ENBREL 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 12 St.)	12 x 50 mg	2.546,84 €	24,0	5.093,68 € ^a
Secukinumab (COSENTYX 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 St.)	1 x 75 mg	404,41 €	12,0	4.852,92 €
Secukinumab (COSENTYX 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 6 St.)	6 x 150 mg	4.652,03 €	12,0	9.304,06 €
Secukinumab (COSENTYX 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 3 St.)	3 x 300 mg	4.652,03 €	12,0	18.608,12 €

Wirkstoff	Packungsinhalte	GKV-Kosten pro Packung in Euro	Benötigte Stückzahl pro Jahr	Arzneimittelkosten pro Patientin oder Patient pro Jahr in Euro
Ustekinumab (WEZENLA 45 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche, 1 St.)	1 x 45 mg	4.374,04 €	4,3	19.006,25 €
Ustekinumab (UZPRUVO 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 1 St.)	1 x 45 mg	3.282,55 €	4,3	14.263,46 €

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte mit ungerundeten Zahlen. Zur besseren Übersicht werden die Zahlen auf die erste Nachkommastelle (Stückzahlen) bzw. zweite Nachkommastelle (Arzneimittelkosten) gerundet angegeben.

a: Festbetrag (Stufe II)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm, ml: Milliliter, St.: Stück.

Quellen: (14, 15)

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.

Psoriasis ist eine nicht infektiöse, chronisch verlaufende, lebenslange, systemische Autoimmunerkrankung, die sich bezüglich Morphologie, Schweregrad und Krankheitsmanifestation patientenindividuell unterscheidet (16, 17). Die Prävalenz der Psoriasis in Deutschland liegt bei 2 % bis 3 %, wobei die Erkrankung bei etwa einem Drittel der Patientinnen und Patienten bereits im Kindesalter auftritt (16, 18-21).

Für das zugrunde liegende AWG wurden in Abschnitt 3.2.4 insgesamt **358 bis 434** Patientinnen und Patienten in der GKV abgeleitet. Eine weitere Abschätzung der Versorgungsanteile ist derzeit nicht möglich. Weiterhin können die folgenden Faktoren Einfluss auf den Versorgungsanteil von Apremilast im AWG nehmen:

- Patientenpräferenz: Es wurden keine Studien zur Patientenpräferenz identifiziert.

- Kontraindikationen: Gemäß der gültigen Fachinformation darf Apremilast nicht angewendet werden, wenn eine Schwangerschaft, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einer der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation gelisteten sonstigen Bestandteile vorliegt (3).
- Therapieabbrüche: In der klinischen Studie SPROUT konnte bei 5 Patientinnen und Patienten (3,1 %) im Apremilast-Arm während der kontrollierten Behandlungsphase ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses beobachtet werden (22). Der Einfluss von Therapieabbrüchen auf die Versorgungsanteile ist damit als vernachlässigbar einzuschätzen.

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.

Unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Einflussfaktoren ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil von Apremilast unter dem möglichen Anteil auf Basis der geschätzten Größe der Zielpopulation liegen wird. Basierend auf der patientenindividuellen Therapieeskalation im AWG sowie der sich verändernden Versorgungslandschaft sind keine belastbaren Angaben und Berechnungen zu den erwarteten Versorgungsanteilen 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.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entstammen den gültigen Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel, sowie aus vorangegangenen G-BA Verfahren im vorliegenden Indikationsgebiet (Abschnitt 3.3.1 und Abschnitt 3.3.2).

Alle Preis- und Produktangaben sowie Festbeträge wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.10.2024). Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf § 130 und § 130a SGB V (Abschnitt 3.3.3).

Für die Ermittlung der zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen herangezogen (Abschnitt 3.3.4). Die Kosten und die Punktzahlen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem EBM der KBV mit dem Stand vom 3. Quartal 2024.

Die Angaben für Abschnitt 3.3.5 ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Für die Beschreibung der Versorgungsanteile (Abschnitt 3.3.6) wurden Informationen aus der gültigen Fachinformation zu Apremilast verwendet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. AbbVie 2024. Fachinformation: Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 07.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
2. Celltrion Healthcare 2024. Fachinformation: Yuflyma 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 05.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 04.10.2024]
3. Amgen 2024. Fachinformation: Otezla® Filmtabletten. Stand: 10.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 08.11.2024]
4. Novartis 2023. Fachinformation: Cosentyx® 150 mg / - 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx® 150 mg / - 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: 05.2023. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
5. Novartis 2023. Fachinformation: Cosentyx® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 05.2023. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
6. Pfizer 2024. Fachinformation: Enbrel® 25 mg. Stand: 04.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis, ≥ 6 bis < 18 Jahre). Stand: 18.02.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7317/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-577_TrG.pdf [Abgerufen am: 19.06.2024]
8. GBE-Bund 2024. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_page?p_uid=gast&p_aid=61374809&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=96916631&p_version=2&D.000=3739&D.003=1000004 [Abgerufen am: 15.10.2024]
9. Amgen 2024. Fachinformation: WEZENLA[®] 45 mg Injektionslösung, WEZENLA[®] 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 06.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
10. Stadapharm 2024. Fachinformation: Uzpruvo[®] 45 mg/-90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 06.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
11. Pfizer 2024. Fachinformation: Enbrel[®] 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: 04.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
12. Lauer-Fischer 2024. Lauer Taxe Online. Stand: 01.10.2024. [online] URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Abgerufen am: 04.10.2024]
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen) (Therapiekosten). Stand: 10.03.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7360/2021-03-10_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-570_TrG.pdf [Abgerufen am: 16.02.2024]
14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2024. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 3. Quartal 2024. Stand: 23.09.2024. [online] URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2024.pdf [Abgerufen am: 01.10.2024]
15. Amgen 2024. Berechnung der Jahrestherapiekosten. Data on file.
16. Raharja A, Mahil SK, Barker JN 2021. Psoriasis: a brief overview. Clinical Medicine. 21(3): 170-173. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2021-0257>

17. Nestle F, Kaplan D, Barker J 2009. Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 361(5): 496-509. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0804595>
18. Benoit S, Hamm H 2007. Childhood psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 25(6): 555-562. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.08.009>
19. Hagenström K, Müller K, Garbe C, et al. 2024. Prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis in Germany - analysis of claims data. *J Dtsch Dermatol Ges*. 22(1): 45-54. <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.15269>
20. Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. 2010. Co-morbidity and Age-related Prevalence of Psoriasis: Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Dermato-Venereologica*. 90(2): 147-151. <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0770>
21. Schlander M, Schwarz O, Viapiano M, et al. 2008. Administrative Prevalence of Psoriasis in Germany. *Value in Health*. 11(6): A615. [http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015\(10\)67013-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015(10)67013-1)
22. Fiorillo L, Becker E, de Lucas R, et al. 2024. Efficacy and Safety Results of Apremilast in Pediatric Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 16-Week Results From SPROUT, a Phase 3, Randomized, Controlled Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 90(6): 1232-1239. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2023.11.068>

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 Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Apremilast wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Otezla® (Apremilast) übernommen (1).

Anforderung an die Diagnostik

Es bestehen keine, über die ärztliche Routine hinausgehenden, Anforderungen bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals inklusive spezieller Notfallmaßnahmen

Die Behandlung mit Apremilast sollte von Spezialisten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis, der Psoriasis-Arthritis oder des Behçet-Syndroms eingeleitet werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

Es bestehen keine besonderen Anforderungen.

Behandlung und Behandlungsdauer

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Apremilast für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis basiert auf dem Körpergewicht. Die empfohlene Dosis von Apremilast für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 20 kg bis weniger als 50 kg beträgt 20 mg zweimal täglich und 30 mg zweimal täglich oral für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg, wie im initialen Titrationsschema in der nachfolgenden Tabelle 3-24 dargestellt.

Tabelle 3-24: Dosistitrationsschema für pädiatrische Patienten

Körpergewicht	Tag 1	Tag 2		Tag 3		Tag 4		Tag 5		Ab Tag 6	
	Morgens	Morgens	Abends	Morgens	Abends	Morgens	Abends	Morgens	Abends	Morgens	Abends
20 kg bis < 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
≥ 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

kg: Kilogramm; mg: Milligramm.

Nach initialer Titration ist keine erneute Titration erforderlich.

Die empfohlene Dosis von Apremilast ist zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden (morgens und abends) einzunehmen, unabhängig von den Mahlzeiten.

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

In zulassungsrelevanten Studien wurde die größte Verbesserung innerhalb der ersten 24 Wochen der Behandlung der Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung des Behçet-Syndroms beobachtet. Ist bei einem Patienten nach diesem Zeitraum noch kein therapeutischer Nutzen erkennbar, sollte die Behandlung überdacht werden. Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sollte regelmäßig beurteilt werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis und eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml pro Minute, geschätzt nach der Cockcroft-Gault-Formel) wird eine Dosisanpassung empfohlen. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg sollte die Dosis von Apremilast auf 30 mg einmal täglich und bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 20 kg bis weniger als 50 kg auf 20 mg einmal täglich reduziert werden. Für die initiale Dosistitration in diesen Gruppen wird empfohlen, Apremilast nur entsprechend dem in der oben stehenden Tabelle 3-24 angegebenen Schema für morgens entsprechend der jeweiligen Körpergewichtskategorie zu titrieren und die Abenddosis auszulassen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Apremilast bei Kindern mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis unter 6 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 20 kg oder bei anderen pädiatrischen Anwendungsgebieten sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Apremilast ist zum Einnehmen. Die Filmtabletten sind im Ganzen zu schlucken und können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Schwangerschaft oder eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen

Es liegen nach Markteinführung Berichte über schwere Fälle von Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit der Anwendung von Apremilast vor. Die meisten Ereignisse traten innerhalb der ersten Behandlungswochen auf. In manchen Fällen wurden die Patienten in ein Krankenhaus eingewiesen. Bei Patienten ab 65 Jahren besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Komplikationen. Wenn Patientinnen und Patienten eine schwere Form von Diarrhoe, Übelkeit oder Erbrechen entwickeln, kann ein Absetzen der Behandlung mit Apremilast erforderlich sein.

Psychiatrische Erkrankungen

Apremilast ist mit einem erhöhten Risiko für psychiatrische Erkrankungen, wie Schlaflosigkeit und Depression, assoziiert. Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten, einschließlich Suizid, wurden bei Patienten mit oder ohne Depression in der Anamnese beobachtet. Risiken und Nutzen der Aufnahme oder des Fortsetzens der Behandlung mit Apremilast sollten sorgfältig abgewogen werden, wenn Patienten über frühere oder bestehende psychiatrische Symptome berichten oder eine Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln, die wahrscheinlich psychiatrische Ereignisse verursachen, beabsichtigt wird. Patienten und Pflegekräfte sollten angewiesen werden, den verschreibenden Arzt über jegliche Verhaltens- oder Stimmungsänderungen oder Suizidgedanken zu informieren. Wenn bei Patienten neue psychiatrische Symptome oder eine Verschlechterung bestehender Symptome auftreten oder Suizidgedanken oder ein Suizidversuch festgestellt werden, wird empfohlen, die Behandlung mit Apremilast abzubrechen.

Stark eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis bei einem Körpergewicht von mindestens 50 kg auf 30 mg einmal täglich und bei einem Körpergewicht von 20 kg bis weniger als 50 kg auf 20 mg einmal täglich reduziert werden.

Untergewichtige Patienten

Bei zu Beginn der Behandlung untergewichtigen Patienten und bei Kindern und Jugendlichen, deren Body-Mass-Index zu Beginn der Behandlung grenzwertig bis niedrig ist, sollte das Körpergewicht regelmäßig kontrolliert werden. Bei ungeklärtem und klinisch relevantem Gewichtsverlust sollte bei diesen Patienten eine ärztliche Abklärung erfolgen und das Absetzen der Behandlung erwogen werden.

Otezla enthält Lactose

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung des starken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Enzyminduktors Rifampicin kam es zu einer Abnahme der systemischen Apremilast-Exposition, die zu einem Wirksamkeitsverlust von Apremilast führen kann. Deshalb wird die Anwendung starker CYP3A4-Enzyminduktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) zusammen mit Apremilast nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Apremilast mit mehreren Dosen Rifampicin resultierte in einer Abnahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) von Apremilast um etwa 72 % bzw. 43 %. Die Apremilast-Exposition nimmt bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) ab und kann zu einem geringeren klinischen Ansprechen führen.

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

Zwischen Ketoconazol und Apremilast bestand keine klinisch bedeutsame Wechselwirkung. Apremilast kann zusammen mit einem potenten CYP3A4-Inhibitor wie Ketoconazol angewendet werden.

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis bestand zwischen Apremilast und Methotrexat keine pharmakokinetische Wechselwirkung. Apremilast kann zusammen mit Methotrexat angewendet werden.

Zwischen Apremilast und oralen Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol und Norgestimat enthalten, bestand keine pharmakokinetische Wechselwirkung. Apremilast kann zusammen mit oralen Kontrazeptiva angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Bevor mit der Behandlung begonnen werden kann, ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um während der Behandlung eine Schwangerschaft zu verhindern.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Apremilast bei Schwangeren vor.

Apremilast ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Zu den Auswirkungen von Apremilast auf die Trächtigkeit gehörten embryofetale Verluste bei Mäusen und Affen sowie vermindertes fetales Gewicht und verzögerte Ossifikation bei Mäusen bei höheren Dosen als der derzeit höchsten, beim Menschen empfohlenen Dosis. Bei einer Exposition, welche dem 1,3-Fachen der klinischen Exposition entsprach, wurden keine solchen Auswirkungen bei Tieren beobachtet.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

Apremilast wurde bei gesunden Probanden in einer maximalen Tagesgesamtdosis von 100 mg (eingenommen als 50 mg 2 x täglich) über 4,5 Tage untersucht, ohne dass sich ein Hinweis auf dosislimitierende Toxizitäten ergeben hat. Bei einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome unerwünschter Wirkungen zu überwachen und eine entsprechende symptomatische Behandlung einzuleiten. Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten symptomatisch und unterstützend behandelt werden.

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

Nicht zutreffend.

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.

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation von Apremilast entnommen worden (2):

„Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.“

Darüber hinaus gelten die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (PSUR) nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG.

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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 nachfolgenden Informationen wurden dem Risikomanagement-Plan (RMP) entnommen (3).

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Schwerwiegende Ereignisse der Hypersensitivität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation) <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.3 der Fachinformation: Kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Auflistung als unerwünschtes Ereignis Hinweis für Patienten in der Gebrauchsinformation 	Keine
Suizidalität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> Suizidalität wird in Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation diskutiert Hinweis für Patientinnen und Patienten in der Gebrauchsinformation 	Keine
Schwerwiegende Ereignisse der Depression	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> Depression wird in Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation diskutiert Hinweis für Patienten in der Gebrauchsinformation 	Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Vaskulitis	Keine	Keine
Maligne Erkrankungen	Keine	Keine
Schwerwiegende Ereignisse der nervösen Unruhe und Angstzustände	Keine	Keine
Schwere Infektionen einschließlich opportunistische Infektionen und Übertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe	Keine	Keine
Major Adverse Cardiac Events (schwere kardiale Ereignisse) und Tachyarrhythmie	Keine	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Pränataler embryofetaler Abort und verzögerte fetale Entwicklung (verringerte Ossifikation und fetales Gewicht) in schwangeren Frauen, die Apremilast-exponiert sind	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3 der Fachinformation: Kontraindiziert in der Schwangerschaft; Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthält Informationen zur Anwendung in der Schwangerschaft und Abschnitt 5.3 präklinische Informationen zu embryofetaler Entwicklung • Die Gebrauchsinformation enthält Informationen zur Anwendung während der Schwangerschaft (einschließlich nicht anzuwenden in der Schwangerschaft) 	Keine
Fehlende Informationen		
Langzeitsicherheit	Keine	Keine
Quelle: (3)		

Plan zur Pharmakovigilanz

Es gibt keine Studien, die eine Bedingung für die Zulassung darstellen. Der Status der laufenden und geplanten Studien im Pharmakovigilanzplan ist der Tabelle 3-26 zu entnehmen.

Tabelle 3-26: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Studien / Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung

Studie / Aktivität, Titel und Kategorie ¹	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Zeitpunkt für die Einreichung vorläufiger oder finaler Berichte (geplant oder tatsächlich)
Apremilast PsA Register im Vereinigten Königreich – BSRBR-PsA Kategorie 3	Erhebung von Langzeitdaten unter realen Bedingungen	Schwerwiegende Ereignisse der Hypersensitivität Suizidalität Schwerwiegende Ereignisse der Depression Vaskulitis Maligne Erkrankungen Schwerwiegende Ereignisse der nervösen Unruhe und Angstzustände Schwere Infektionen einschließlich opportunistische Infektionen und Übertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe Schwere kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events) und Tachyarrhythmie Langzeitsicherheit	begonnen	Endgültiges Protokoll: 16. Oktober 2018. Rekrutierung begonnen: Q4 2018. Einreichung des 1-Jahres-Berichts: 23. Juni 2020 Einreichung des 2-Jahres-Berichts: 21. Juni 2021 Einreichung des 3-Jahres-Berichts: 07. Juni 2022 Einreichung des 4-Jahres-Berichts: 21. Juni 2023 Einreichung des 5-Jahres-Berichts: 24. Juni 2024 7-Jahres-Bericht fällig: Q3 2026
<p>Kategorie 1: Auferlegte Pharmakovigilanz-Aktivitäten (von zentraler Bedeutung für die Nutzen-Risiko-Abwägung des Produkts), Kategorie 2: Verpflichtende Pharmakovigilanz-Aktivitäten (spezifische Auflagen) Kategorie 3: Zusätzlich erforderliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten BSRBR: British Society for Rheumatology Biologics Registers; PsA: Psoriasis-Arthritis Quelle: (3)</p>				

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben für Abschnitte 3.4.1, 3.4.2 und 3.4.3 wurden der Fach- und Produktinformation von Apremilast (Otezla®) entnommen. Für die Erstellung des Abschnittes 3.4.4 wurde der RMP verwendet.

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. Amgen 2024. Fachinformation: Otezla® Filmtabletten. Stand: 10.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 08.11.2024]
2. Amgen 2024. Otezla: EPAR: Produktinformation Anhänge I-III. Stand: 22.10.2024. [online] URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/otezla-epar-product-information_de.pdf [Abgerufen am: 07.11.2024]
3. Amgen 2024. EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN. Otezla® (apremilast). Version 15.2. Stand: 26.08.2024

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 3-27 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 3-27 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 3-27: 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	Klinische Überwachung	Wenn Patienten eine schwere Form von Diarrhoe, Übelkeit oder Erbrechen entwickeln, kann ein Absetzen der Behandlung mit Apremilast erforderlich sein. (Seite 2, Abschnitt 4.4, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen)	nein
2	Klinische Überwachung	Risiken und Nutzen der Aufnahme oder des Fortsetzens der Behandlung mit Apremilast sollten sorgfältig abgewogen werden, wenn Patienten über frühere oder bestehende psychiatrische Symptome berichten oder eine Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln, die wahrscheinlich psychiatrische Ereignisse verursachen, beabsichtigt wird. Patienten und Pflegekräfte sollten angewiesen werden, den verschreibenden Arzt über jegliche Verhaltens- oder Stimmungsänderungen oder Suizidgedanken zu informieren. (Seite 2, Abschnitt 4.4, Psychiatrische Erkrankungen)	nein

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)
3	Klinische Überwachung	Bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis bei einem Körpergewicht von mindestens 50 kg auf 30 mg einmal täglich und bei einem Körpergewicht von 20 kg bis weniger als 50 kg auf 20 mg einmal täglich reduziert werden. (Seite 2, Abschnitt 4.4, Stark eingeschränkte Nierenfunktion)	nein
4	Klinische Überwachung	Bei zu Beginn der Behandlung untergewichtigen Patienten und bei Kindern und Jugendlichen, deren Body-Mass-Index zu Beginn der Behandlung grenzwertig bis niedrig ist, sollte das Körpergewicht regelmäßig kontrolliert werden. Bei ungeklärtem und klinisch relevantem Gewichtsverlust sollte bei diesen Patienten eine ärztliche Abklärung erfolgen und das Absetzen der Behandlung erwogen werden. (Seite 2, Abschnitt 4.4, Untergewichtige Patienten)	nein
5	Klinische Überwachung	Bevor mit der Behandlung begonnen werden kann, ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um während der Behandlung eine Schwangerschaft zu verhindern. (Seite 2, Abschnitt 4.6, Frauen im gebärfähigen Alter)	nein
kg: Kilogramm; mg: Milligramm.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-27 wurden der aktuell gültigen Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels aus dem Jahr 2024 entnommen (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, 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 3-27 bei.

Nicht zutreffend.

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

Es wurde der EBM-Katalog der KBV mit Stand vom 3. Quartal 2024 verwendet (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. Amgen 2024. Fachinformation: Otezla® Filmtabletten. Stand: 10.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 08.11.2024]
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2024. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 3. Quartal 2024. Stand: 23.09.2024. [online] URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2024.pdf [Abgerufen am: 01.10.2024]