

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab

Vom 17. August 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. August 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 3. August 2017 (BAnz AT 17.08.2017 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ixekizumab wie folgt ergänzt:**

Ixekizumab

Beschluss vom: 17. August 2017
In Kraft getreten am: 17. August 2017
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. April 2016):

Taltz[®] ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Patientenpopulation A

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie¹, orale PUVA, NB²-UV-B)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Patientenpopulation B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

¹ IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

² Schmalband-UVB (311 nm)

Studienergebnisse nach Endpunkten

Ergebnisse der Studie RHBZ (Photochemotherapie-naive Teilpopulation) für
Patientenpopulation A

Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab		Fumarsäureester		Ixekizumab vs. Fumarsäureester
	N	Mediane Überlebens- zeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebens- zeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
RHBZ					
Mortalität					
Gesamtmortalität	40	n. e. 0 (0)	41	n. e. 0 (0)	k. A.
Morbidität					
Remission (PASI 100)	40	143,0 [85,0; 183,0] 24 (60,0)	43	n. e. 1 (2,3)	18,40 [2,49; 136,19]; 0,004
Response (PASI 90)	40	58,0 [57,0; 85,0] 36 (90,0)	43	n. e. 3 (7,0)	21,72 [6,54; 72,14]; < 0,001
Response (PASI 75)	40	29,5 [29,0; 57,0] 38 (95,0)	43	142,0 [113,0; n. e.] 11 (25,6)	20,80 [8,16; 53,07]; < 0,001
Symptomatik					
Erscheinungsfreiheit					
Gesicht und Hals	40	59,5 [30,0; 109,0] 27 (67,5)	43	n. e. [120,0; n. e.] 9 (20,9)	3,00 [1,41; 6,38]; 0,004
Genitalbereich	40	n. e. [119,0; n. e.]	43	n. e. [97,0; n. e.]	1,53 [0,61; 3,86]; 0,369

Endpunktkategorie	Ixekizumab		Fumarsäureester		Ixekizumab vs. Fumarsäureester		
	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignissen (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignissen (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert		
Endpunkt		13 (32,5)		7 (16,3)			
Nagelbeteiligung (NAPPA-CLIN Score)	keine verwertbaren Daten						
Juckreiz NRS ^b	40	28 [15,0; 57,0] 31 (77,5)	43	92,0 [83,0; 120,0] 20 (46,5)	1,96 [1,11; 3,47]; 0,020		
Endpunktkategorie	Ixekizumab			Fumarsäureester			Ixekizumab vs. Fumarsäureester
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW ^c (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW ^c (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik							
Hautschmerzen VAS ^e	k. A. ^d	41,1 (27,2)	8,1 (2,8)	k. A. ^d	43,1 (30,8)	24,5 (3,8)	-16,35 [-25,72; -6,98]; < 0,001 Hedges' g: -0,96 [-1,55; -0,38]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	k. A. ^d	64,7 (20,2)	84,2 (2,6)	k. A. ^d	64,7 (26,1)	80,5 (3,6)	3,70 [-5,10; 12,50]; 0,407

Endpunktkategorie	Ixekizumab		Fumarsäureester		Ixekizumab vs. Fumarsäureester
	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95 %-KI) Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	40	86,0 [59,0; 113,0] 27 (67,5)	43	173,0 [120,0; n. e.] 9 (20,9)	2,77 [1,30; 5,92]; 0,008
SF-36 Summenscores					
PCS	keine verwertbaren Daten				
MCS	keine verwertbaren Daten				
Nebenwirkungen					
UE (ergänzende Darstellung)	40	k. A. 34 (85,0)	41	k. A. 37 (90,2)	–
SUE	keine verwertbaren Daten				
Abbruch wegen UE	40	k. A. 1 (2,5)	41	k. A. 16 (39,0)	RR: 0,06 [0,01; 0,46]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	keine verwertbaren Daten				
<p>a: sofern nicht anders angegeben b: Zeit bis zu einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte auf einer Skala von 0–10 c: LS-Mean aus MMRM Anzahl der Patienten d: Anzahl der Patienten unklar, ein Anteil von über 70 % wird angenommen e: niedrigere Werte bedeuten weniger Schmerz f: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; CLIN: Clinical Assessment of Severity; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NAPPA-Clin: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Assessment of Severity; NRS: Numeric Rating Scale; n.e.: nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBI: Patient Benefit Index; PCS: körperlicher Summenscore; RCT:</p>					

randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Ergebnisse der Studie IXORAS für Patientenpopulation B

Endpunktkategorie	Ixekizumab		Ustekinumab		Ixekizumab vs. Ustekinumab		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)			
IXORAS							
Mortalität							
Gesamtmortalität	136	0	166	0	n. b.		
Morbidität							
Remission (PASI 100) ^c	136	67 (49,3)	166	39 (23,5)	2,10 [1,52; 2,90]; < 0,001		
Response (PASI 90)	136	113 (83,1)	166	98 (59,0)	1,41 [1,21; 1,63]; < 0,001		
Response (PASI 75)	136	124 (91,2)	166	136 (81,9)	1,11 [1,02; 1,22]; 0,023		
Symptomatik							
Erscheinungsfreiheit							
Gesicht und Hals ^d	62	53 (85,5)	87	68 (78,2)	1,09 [0,93; 1,24]; 0,272		
Genitalbereich ^d	41	37 (90,2)	65	54 (83,1)	1,08 [0,93; 1,24]; 0,288		
Fingernägel: NAPSI-Score 0 ^e	84 ^f	41 (51,3)	105 ^f	24 (24,7)	2,28 [1,27; 3,29]; 0,012		
Endpunkt-kategorie	Ixekizumab			Ustekinumab			Ixekizumab vs. Ustekinumab
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	
Symptomatik							
Juckreiz NRS	134	6,3 (2,7)	1,3 (0,2)	165	6,2 (2,6)	1,7 (0,2)	-0,39 [-0,83; 0,04]; 0,075

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Ixezumab			Ustekinumab			Ixezumab vs. Ustekinumab
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^h
Hautschmerz VAS	134	42,9 (33,3)	-35,7 (1,3)	165	39,4 (30,8)	-32,8 (1,2)	-2,87 [-5,96; 0,21]; 0,068
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS	133	66,3 (22,2)	15,3 (1,7)	163	67,4 (22,4)	10,8 (1,6)	4,56 [0,45; 8,66]; 0,030 Hedges' g: 0,25 [0,02; 0,48] ⁱ
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 Summenscores							
PCS	132	47,3 (9,5)	5,5 (0,6)	163	48,4 (9,8)	3,5 (0,5)	1,93 [0,49; 3,37]; 0,009 Hedges' g: 0,31 [0,08; 0,54] ⁱ
MCS	132	47,1 (11,5)	3,8 (0,8)	163	46,5 (11,9)	3,1 (0,8)	0,71 [-1,32; 2,75]; 0,491
Endpunktkategorie Endpunkt	Ixezumab		Ustekinumab		Ixezumab vs. Ustekinumab		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b		
DLQI (0 oder 1)	136	90 (66,2)	166	88 (53,0)	1,25 [1,04; 1,50]; 0,022		
Nebenwirkungen							
UE	135	94 (69,6)	166	125 (75,3)	-		
SUE	135	3 (2,2)	166	5 (3,0)	0,74 [0,18; 3,03]; 0,689		
Abbruch wegen UE	135	2 (1,5)	166	1 (0,6)	2,43 [0,25; 23,83] ^j ; 0,592		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	135	57 (42,2)	166	87 (52,4)	0,81 [0,63; 1,03] ^k ; 0,081		

Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab		Ustekinumab		Ixekizumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	135	26 (19,3)	166	5 (3,0)	6,39 [2,52; 16,20] ^k ; < 0,001

a: Auswertungen ohne Modell aus Vierfeldertafel. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. Bei Nebenwirkungsendpunkten macht der pU keine Angabe, ob NRI zum Einsatz kam
 b: eigene Berechnung; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andres AM, Mato AS, 1994)
 c: Verbesserung des PASI-Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn
 d: Abgebildet wurden die Daten aus dem Dossier des pU. In die Auswertungen gingen diejenigen Patienten der ITT-Population ein, die zu Baseline als mit sichtbarer Psoriasis in Gesicht und/oder am Hals bzw. Genitalbereich definiert wurden
 e: erhoben mittels NAPS, Erscheinungsfreiheit bei Erreichen eines NAPS-Scores von 0
 f: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse, bestehend aus Patientinnen und Patienten mit NAPS > 0 zu Studienbeginn
 g: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren
 h: MMRM-Auswertung für Änderung Studienende zu Studienbeginn, ohne Ersetzung fehlender Daten
 i: eigene Berechnung, siehe Abschnitt 2.6.2.2 der Nutzenbewertung
 j: Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko; eigene Berechnung, siehe Abschnitt 2.6.2.2 der Nutzenbewertung
 k: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch)

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension;
 KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NAPS: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

A) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen:

ca. 19.800 – 137.300 Patienten

B) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt:

ca. 32.400 – 97.100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Taltz® (Wirkstoff: Ixekizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. August 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation A

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	23.727,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A	
Fumarsäureester	997,40 – 5.984,39 €
Ciclosporin	2.653,62 – 5.008,78 €
Methotrexat	51,79 – 180,27 €
Balneo-PUVA	patientenindividuell unterschiedlich
Photosoletherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Orale PUVA	patientenindividuell unterschiedlich
NB ² -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 01.08.2017)

Patientenpopulation B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	23.727,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B	
Adalimumab	21.381,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	21.561,51 €
Infliximab	17.345,07 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17.525,48 €
Ustekinumab	20.365,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58,00 €
Gesamt	20.423,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.08.2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. August 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. August 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken