

# 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 – Brodalumab**

Vom 1. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. März 2018 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 1. Februar 2018 (BAnz AT 13.03.2018 B2), wie folgt zu ändern:

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

## **Brodalumab**

Beschluss vom: 1. März 2018

In Kraft getreten am: 1. März 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17.07.2017):**

Kyntheum® ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### Patientenpopulation A

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brodalumab 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 (NB<sup>1</sup>-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Patientenpopulation B

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brodalumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA<sup>2</sup> (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 Secukinumab oder Ustekinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:**

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

<sup>1</sup> Schmalband-UVB (311 nm)

<sup>2</sup> Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten, die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**Patientenpopulation A

Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Patientenpopulation B

Endpunktkategorie	Brodalumab		Ustekinumab		Brodalumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtmortalität</b>					
AMAGINE-2	97	0 (0)	168	2 (1,2)	0,34 [0,02; 7,11]; 0,409 <sup>a</sup>
AMAGINE-3	83	0 (0)	146	0 (0)	n.b.
Gesamt	n.b.				
<b>Morbidität</b>					
<b>Remission (PASI 100)</b>					
NRI-Analyse					
AMAGINE-2	97	50 (51,5)	168	37 (22,0)	2,34 [1,66; 3,30]; < 0,001 <sup>a</sup>
AMAGINE-3	83	38 (45,8)	146	31 (21,2)	2,16 [1,46; 3,19]; < 0,001 <sup>a</sup>
Gesamt	2,26 [1,74; 2,92]; < 0,001 <sup>b</sup>				
Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup>					
AMAGINE-2	97	50 (51,5)	133	44 (33,1)	1,56 [1,14; 2,12]; n.b.
AMAGINE-3	83	38 (45,8)	110	36 (32,7)	1,40 [0,98; 2,00]; n.b.
Gesamt	1,49 [1,18; 1,88]; < 0,001 <sup>b</sup>				
<b>Response (PASI 90)</b>					
NRI-Analyse					
AMAGINE-2	97	61 (62,9)	168	55 (32,7)	1,92 [1,47; 2,50]; < 0,001 <sup>a</sup>
AMAGINE-3	83	47 (56,6)	146	49 (33,6)	1,69 [1,26; 2,27]; < 0,001 <sup>a</sup>
Gesamt	1,81 [1,49; 2,21]; < 0,001				
Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup>					
AMAGINE-2	97	61 (62,9)	130	61 (46,9)	1,34 [1,05; 1,70]; n.b.
AMAGINE-3	83	47 (56,6)	107	52 (48,6)	1,16 [0,89; 1,53]; n.b.
Gesamt	1,26 [1,05; 1,50]; < 0,012 <sup>b</sup>				

Endpunktkategorie Endpunkt	Brodalumab		Ustekinumab		Brodalumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Response (PASI 75)</b>					
NRI-Analyse					
AMAGINE-2	97	63 (64,9)	168	67 (39,9)	1,63 [1,29; 2,06]; < 0,001 <sup>a</sup>
AMAGINE-3	83	48 (57,8)	146	61 (41,8)	1,38 [1,06; 1,80]; 0,020 <sup>a</sup>
Gesamt					1,51 [1,27; 1,80]; < 0,001 <sup>b</sup>
Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup>					
AMAGINE-2	97	63 (64,9)	131	71 (54,2)	1,20 [0,97; 1,49]; n.b.
AMAGINE-3	83	48 (57,8)	109	62 (56,9)	1,02 [0,80; 1,30]; n.b.
Gesamt					1,11 [0,95; 1,31]; 0,192 <sup>b</sup>
<b>PSI-Responder<sup>d</sup></b>					
NRI-Analyse					
AMAGINE-2	97	46 (47,4)	168	54 (32,1)	1,48 [1,09; 2,00]; 0,014 <sup>a</sup>
AMAGINE-3	83	34 (41,0)	146	50 (34,2)	1,20 [0,85; 1,68]; 0,408 <sup>a</sup>
Gesamt					1,35 [1,07; 1,69]; 0,001 <sup>e</sup>
Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup>					
AMAGINE-2	97	46 (47,4)	126	61 (48,4)	0,98 [0,74; 1,29]; k.A.
AMAGINE-3	83	34 (41,0)	104	53 (51,0)	0,80 [0,58; 1,11]; k.A.
Gesamt					0,90 [0,73; 1,11]; 0,308 <sup>e</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>DLQI (0 oder 1)</b>					
NRI-Analyse					
AMAGINE-2	97	51 (52,6)	168	55 (32,7)	1,61 [1,20; 2,14]; 0,001 <sup>a</sup>
AMAGINE-3	83	42 (50,6)	146	52 (35,6)	1,42 [1,05; 1,93]; 0,027 <sup>a</sup>
Gesamt					1,52 [1,23; 1,87]; < 0,001 <sup>b</sup>
Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup>					
AMAGINE-2	97	51 (52,6)	132	58 (43,9)	1,19 [0,91; 1,56]; n.b.
AMAGINE-3	83	42 (50,6)	111	53 (47,7)	1,06 [0,79; 1,41]; n.b.
Gesamt					1,13 [0,93; 1,37]; 0,233 <sup>b</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt	Brodalumab		Ustekinumab		Brodalumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>UEs (ergänzend dargestellt)</b>					
AMAGINE-2	97	82 (84,5)	168	144 (85,7)	-
AMAGINE-3	83	72 (86,7)	146	117 (80,1)	-
<b>SUEs</b>					
AMAGINE-2	97	5 (5,2)	168	14 (8,3)	0,62 [0,23; 1,66]; 0,420 <sup>a</sup>
AMAGINE-3	83	7 (8,4)	146	3 (2,1)	4,10 [1,09; 15,45]; 0,024 <sup>a</sup>
Gesamt					Heterogenität: p = 0,02; I <sup>2</sup> = 80 %
<b>Abbruch wegen UEs</b>					
AMAGINE-2	97	3 (3,1)	168	6 (3,6)	0,87 [0,22; 3,38]; 0,870 <sup>a</sup>
AMAGINE-3	83	2 (2,4)	146	1 (0,7)	3,52 [0,32; 38,21]; 0,328 <sup>a</sup>
Gesamt					1,24 [0,40; 3,85]; 0,708 <sup>b</sup>
<p>a: Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)</p> <p>b: Eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode)</p> <p>c: Eigene Sensitivitätsanalyse: Patienten im Ustekinumab-Arm, die auf die Behandlung mit Brodalumab wechselten, werden gemäß der Ansprechrate im Brodalumab-Arm als Patienten mit Ansprechen gesetzt. Die Anteile der Therapiewechseler werden näherungsweise aus den Angaben zu den rerandomisierten Patienten des Brodalumab-Arms und der Gesamt-Ustekinumab-Gruppe genommen. Es wird eine Varianzkorrektur gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach vorgenommen, was zu einer Reduktion der Patientenzahlen im Kontrollarm führt (siehe Abschnitt 2.6.2.2 der IQWiG-Nutzenbewertung A17-42).</p> <p>d: Als Responder wurden die Patienten gewertet, die zu Woche 52 einen PSI-Gesamtwert von ≤ 8, aber in keinem Item einen Wert von &gt; 1 hatten. Patienten, die in die Rescue-Phase eingingen, wurden als Non-Responder ersetzt.</p> <p>e: Eigene Berechnung: p-Wert aus Effektschätzer und KI unter Normalverteilungsannahme.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSI: Psoriasis Symptom Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

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

### Patientenpopulation A

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

ca. 19.800 – 137.300 Patienten

### Patientenpopulation B

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale 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 Kyntheum® (Wirkstoff: Brodalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003959/WC500232915.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003959/WC500232915.pdf)

Bei Patienten, die nach 12 bis 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich nur partiellem Ansprechen kann sich der Zustand Ihrer Erkrankung bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 16 Wochen hinaus verbessern.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

##### Patientenpopulation A

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Brodalumab	22.776,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A	
Fumarsäureester	997,40 – 5.984,39 €
Ciclosporin	2.653,62 – 5.008,78 €
Methotrexat	51,79 – 180,27 €
NB <sup>1</sup> -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich
Photosoletherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Secukinumab	21.104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.02.2018)

##### Patientenpopulation B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Brodalumab	22.776,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B	
Adalimumab	21.381,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21.561,69 €
Infliximab	17.345,07 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	17.525,66 €
Ustekinumab	20.365,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58,00 €
Gesamt	20.423,40 €
Secukinumab	21.104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.02.2018)

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 1. März 2018 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken