

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 (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis)

Vom 16. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. August 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 2. August 2018 (BAnz AT 24.08.2018 B5), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ixekizumab gemäß dem Beschluss vom 17. August 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Ixekizumab

Beschluss vom: 16. August 2018

In Kraft getreten am: 16. August 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Januar 2018):

Taltz, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Leflunomid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- c) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen:

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

b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden und aktiv kontrollierten Studie RHAP:

Endpunktkategorie	Ixekizumab		Adalimumab		Ixekizumab vs. Adalimumab
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Mortalität					
Gesamtmortalität	Es traten keine Todesfälle auf.				
Morbidität					
minimale Krankheitsaktivität (MDA _{PASI}) ^c	51	18 (35,3)	56	19 (33,9)	1,04 [0,62; 1,75]; 0,921
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI Verbesserung ≥ 0,35)		24 (47,1)		27 (48,2)	0,98 [0,66; 1,45]; 0,947
Hautsymptomatik^d					
Remission (PASI 100) ^e	51	21 (41,2)	56	12 (21,4)	1,92 [1,06; 3,50]; 0,029
PASI 90		26 (51,0)		14 (25,0)	2,04 [1,20; 3,46]; 0,006
PASI 75		28 (54,9)		20 (35,7)	1,54 [1,00; 2,36]; 0,051
	Ixekizumab N		Adalimumab N		Ixekizumab vs. Adalimumab
	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE) ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE) ^f	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
Enthesitis (LEI) ^{g,h}	1,4 (1,68)	-0,90 (0,20)	1,5 (1,90)	-0,30 (0,20)	-0,60 [-1,08; -0,12]; 0,014
Daktylitis (LDI-B) ^{i,h}	23,5 (57,01)	-17,18 (0,54)	14,8 (43,10)	-17,61 (0,55)	-0,43 [-0,84; 1,71]; 0,502
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^{i,j}	58,42 (20,38)	10,67 (3,14)	58,20 (19,48)	11,86 (3,13)	-1,19 [-8,85; 6,47]; 0,759

	Ixekizumab N		Adalimumab N		Ixekizumab vs. Adalimumab
	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^f	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^f	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
Gelenkschmerz (PAP VAS) ^{i,h}	53,31 (20,73)	-28,92 (3,42)	57,31 (20,33)	-28,16 (3,37)	-0,76 [-9,35; 7,84]; 0,861
Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA VAS) ^{i,h}	57,45 (21,40)	-35,64 (3,29)	58,76 (20,19)	-30,50 (3,25)	5,15 [-13,32; 3,03]; 0,214
Fatigue (Fatigue Severity NRS) ^{i,h}	5,53 (2,39)	-1,71 (0,33)	5,11 (2,64)	-1,25 (0,33)	-0,46 [-1,27; 0,35]; 0,263
Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI) ^{i,h}	5,41 (1,81)	-2,30 (0,31)	5,29 (2,15)	-1,89 (0,30)	-0,41 [-1,16; 0,33]; 0,274
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^{g,h}	19,00 (13,10)	-12,88 (1,39)	17,54 (12,88)	-10,57 (1,34)	-2,31 [-5,76; 1,13]; 0,184
Anzahl geschwollener Gelenke ^{g,h}	10,61 (7,97)	-6,99 (0,72)	9,30 (6,48)	-5,89 (0,70)	-1,10 [-2,90; 0,69]; 0,225
	Ixekizumab		Adalimumab		Ixekizumab vs. Adalimumab
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	51	32 (62,7)	56	30 (53,6)	1,17 [0,85; 1,62]; 0,365
	Ixekizumab N ⁱ		Adalimumab N ⁱ		Ixekizumab vs. Adalimumab
	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^f	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^f	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
SF-36 PCS ^j	33,0 (10,02)	7,40 (1,32)	34,2 (9,37)	5,67 (1,31)	1,73 [-1,43; 4,89]; 0,281
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	14,2 (3,38)	2,02 (0,50)	14,1 (3,74)	2,34 (0,50)	-0,32 [-1,51; 0,87]; 0,593
körperliche Funktionsfähigkeit	18,5 (4,88)	3,73 (0,67)	19,6 (5,26)	2,37 (0,66)	1,35 [-0,26; 2,96]; 0,099

	Ixekizumab N ⁱ		Adalimumab N ⁱ		Ixekizumab vs. Adalimumab
	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^f	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^f	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
körperliche Rollenfunktion	11,3 (4,27)	3,20 (0,56)	11,4 (3,97)	2,46 (0,56)	0,74 [-0,61; 2,09]; 0,278
körperliche Schmerzen	6,0 (1,94)	2,02 (0,33)	6,1 (1,83)	1,74 (0,33)	0,28 [-0,53; 1,09]; 0,495
SF-36 MCS ^j	47,7 (12,28)	5,56 (1,25)	46,5 (11,25)	5,92 (1,24)	-0,35 [-3,33; 2,63]; 0,816
emotionale Rollenfunktion	11,9 (2,64)	1,62 (0,27)	11,8 (2,86)	1,61 (0,27)	0,01 [-0,63; 0,65]; 0,975
psychisches Wohlbefinden	18,0 (4,44)	2,37 (0,49)	17,9 (4,16)	2,17 (0,49)	0,19 [-0,98; 1,37]; 0,747
soziale Funktionsfähigkeit	7,4 (2,01)	1,38 (0,22)	7,2 (2,10)	1,33 (0,22)	0,05 [-0,47; 0,56]; 0,857
Vitalität	10,8 (3,45)	1,95 (0,55)	10,7 (3,58)	1,79 (0,54)	0,16 [-1,17; 1,49] 0,814
	Ixekizumab		Adalimumab		Ixekizumab vs. Adalimumab
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Nebenwirkungen					
UEs	51	35 (68,6)	56	36 (64,3)	-
SUEs		4 (7,8)		4 (7,1)	1,10 [0,29; 4,16]; 0,947
Abbruch wegen UEs		1 (2,0)		0 (0,0)	3,29 [0,14; 78,96] ^k ; 0,359
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		17 (33,3)		6 (10,7)	3,11 [1,33; 7,28]; 0,004
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		12 (23,5)		13 (23,2)	1,01 [0,51; 2,01]; > 0,999
a: In Auswertungen für Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden Patienten mit fehlenden Werten als Nichtansprecher ersetzt. Der Anteil ersetzter Werte ist unbekannt.					

	Ixekizumab		Adalimumab		Ixekizumab vs. Adalimumab
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b

b: Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode).

c: Für die Einstufung als MDA_{PASI} Ansprecher müssen mindestens fünf der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- TJC (68) ≤ 1
- SJC (66) ≤ 1
- PASI Score ≤ 1 oder BSA ≤ 3 %
- PAP VAS Score ≤ 15 mm
- PatGA VAS Score ≤ 20 mm
- HAQ-DI Score ≤ 0,5
- LEI Score ≤ 1

d: In Auswertungen für Endpunkte zu Hautsymptomatik wurden Patienten mit fehlenden Werten als Nichtansprecher ersetzt. Die Werte von Patienten, die in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen, wurden ebenfalls als Nichtansprecher ersetzt.

e: Der gesamte Anteil ersetzter Werte beträgt 31,4 % im Ixekizumab-Arm und 16,1 % im Adalimumab-Arm. Der Anteil ersetzter Werte aufgrund der infrage kommenden Gabe der Notfallmedikation beträgt 7,8 % im Ixekizumab-Arm und 8,9 % im Adalimumab-Arm.

f: Änderungen zum Studienende im Vergleich zum Studienanfang und Mittelwertdifferenzen aus MMRM-Auswertung der ITT-Population. Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Visite, geografische Region und csDMARD-Erfahrung, den Baseline Wert als Kovariate sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung.

g: Für Patienten, die in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen, wurden Werte ab Woche 16 als fehlend angenommen.

h: Negative Änderungen bedeuten Verbesserung; eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für Ixekizumab.

i: Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patienten in die jeweilige Auswertung eingegangen sind. Es kann jedoch geschlossen werden, dass der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, pro Behandlungsarm jeweils unter 15 % liegt.

j: Positive Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung; eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet ein Vorteil für die Testintervention.

k: Da im Adalimumab-Arm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 verwendet (Addition vom Wert 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit).

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area); csDMARD: konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDI-B: Leeds Dactylitis Index – Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Summenscore psychische Gesundheit; MD: Mittelwertdifferenz; MDA: Minimal Disease Activity; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PAP: Patient Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PCS: Summenscore körperliche Gesundheit; RCT: 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

- c) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

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

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

Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind:

ca. 20.100 Patienten

Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

ca. 9.000 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: 11. Juli 2018):

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:

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	18.086,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Leflunomid	1.031,27 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. 07. 2018)

- b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	18.086,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	21.761,61 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21.942,20 €
Certolizumab Pegol	19.178,99 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	19.359,58 €
Etanercept	17.295,20 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	17.369,39 €
Golimumab	20.385,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	20.566,23 €
Infliximab	17.445,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	17.626,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. 07. 2018)

- c) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	18.086,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	21.761,61 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21.942,20 €
Certolizumab Pegol	19.178,99 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	19.359,58 €
Etanercept	17.295,20 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	17.369,39 €
Golimumab	20.385,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	20.566,23 €
Infliximab	17.445,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	17.626,12 €
Secukinumab	10.969,76 – 21.939,52 €
Ustekinumab	20.888,31 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58,00 €
Gesamt	20.946,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. 07. 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) und c)				
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 16. August 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 16. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken