

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

### Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab

Vom 17. August 2017

#### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ixekizumab (Taltz®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	15
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4 Therapiekosten .....	15
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>22</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>22</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) spätestens zum erstmaligen Inverkehrbringen des Arzneimittels mit neuem Wirkstoff beim G-BA vorzulegen. Der Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Ixekizumab ist der 1. März 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 27. Februar 2017 das abschließende Dossier beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2017 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5

Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ixekizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ixekizumab (Taltz®) gemäß Fachinformation

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

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Patientenpopulation A

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 (Balneophototherapie<sup>2</sup>, orale PUVA, NB<sup>3</sup>-UV-B)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

#### Patientenpopulation B

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

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

<sup>3</sup> Schmalband-UVB (311 nm)

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. A) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, sind grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Adalimumab, Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat und Secukinumab zugelassen.
- B) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, sind grundsätzlich die TNF-*alpha*-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Ustekinumab und Secukinumab sowie der PDE-Antagonist Apremilast zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie geeignet sind, phototherapeutische sowie photochemotherapeutische Verfahren wie z.B. NB-UV-B-Bestrahlungen, die Balneophototherapie (Photosoletherapie oder Bade-PUVA) sowie die PUVA-Therapie in Betracht.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss zur Balneophototherapie vom 13. März 2008
  - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 06. August 2015
  - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 27. November 2015
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.
- A) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, liegt beurteilbare Evidenz für die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassenen Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat sowie für Verfahren der Photo- und Photochemotherapie vor. Es wird vorausgesetzt, dass Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht.

Acitretin zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Therapieoptionen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Adalimumab liegen noch nicht ausreichend Erfahrungen in der systemischen Firstline-Therapie vor. Empfehlungen aus den Leitlinien sehen zudem übereinstimmend den Einsatz der Biologika erst nach Versagen einer systemischen Nicht-Biologika-Therapie. Der Wirkstoff Secukinumab wurde erst vor kurzem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen und hat sich daher im Versorgungsalltag noch nicht bewährt. Somit kommen die Biologika Adalimumab und Secukinumab nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in der systemischen Firstline-Therapie in Betracht.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf werden vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat sowie die Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UV-B) als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Methotrexat und Ciclosporin nur zur Behandlung von Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, zugelassen sind, und somit nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen sind. Bei der Auswahl der Therapie im Vergleichsarm sind die Komorbiditäten und der Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Patienten sowie ggf. auftretende Nebenwirkungen der Arzneimittel zu berücksichtigen. Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.

B) Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, zeigt sich anhand der vorliegenden Evidenz für Etanercept hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Daher wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Der Interleukin-Antagonist Secukinumab sowie der Phosphodiesterase-Hemmer Apremilast stehen erst seit kurzem als Therapieoption zur Verfügung. Aus

diesem Grund werden diese als weniger „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Der therapeutische Stellenwert ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar. Demzufolge umfasst vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz die zweckmäßige Vergleichstherapie für die hier zu beachtende Patientengruppe die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab sowie Ustekinumab.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ixekizumab wie folgt bewertet:

#### A) Patientenpopulation A

Es liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie RHBZ mit einer Studiendauer von 24 Wochen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat bzw. Fumarsäureester bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Erhebung der klinischen Endpunkte (PASI, Erscheinungsfreiheit Gesicht/ Hals, Erscheinungsfreiheit Genitalbereich, NAPPA-CLIN, SF-36) erfolgte verblindet. Etwa 40 % der eingeschlossenen Patienten waren vor Studieneinschluss mit einer Phototherapie vorbehandelt: bei ca. 14 % der Patienten erfolgte eine Vortherapie mit Psoralen und Ultraviolett A-Licht (PUVA; sog. Photochemotherapie) und bei 22 % der Patienten war eine Vorbehandlung mit UV-B durchgeführt worden. Bei 6 % der in Studie RHBZ eingeschlossenen Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie-Vorbehandlung sie erhalten hatten. Aus diesem Grund wird nicht die Gesamtpopulation der Studie RHBZ der Bewertung zu Grunde gelegt. Basis der Nutzenbewertung ist unter Berücksichtigung des erstellten Addendums die Photochemotherapie-naive Teilpopulation der Studie RHBZ (ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten). Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 131 Patienten, die mit Ixekizumab (n=40) oder Fumarsäureester (n=43) bzw. Methotrexat (n=48) über eine randomisierte Studienphase von 24 Wochen behandelt wurden. Der primäre Endpunkt der Studie ist die PASI 75-Response zu Woche 24 und als sekundäre Endpunkte wurden die Remission (PASI 100), PASI 90-Response, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen zu Woche 24 erfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen der Photochemotherapie-naiven Teilpopulation für den Ixekizumab- sowie Fumarsäureester-Arm der Studie abgebildet. Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Ausführungen zur Abgrenzung des Schweregrades der Plaque-Psoriasis innerhalb der Studienpopulation vorgelegt, so dass der Methotrexat-Arm der Studie aufgrund des mindestens teilweise nicht zulassungskonformen Einsatzes von Methotrexat (zugelassen zur Behandlung schwerster Formen der Plaque-Psoriasis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind) nicht berücksichtigt wird.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### **Mortalität**

In der Kategorie Mortalität sind bis Behandlungswoche 24 in der Studie RHBZ keine Ereignisse aufgetreten.

### **Morbidität**

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100), Response (PASI 75 bzw. PASI 90), krankheitsspezifischer Symptome (Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals, Genitalbereich sowie Nägel, Juckreiz, Hautschmerz) sowie des Gesundheitszustands dargestellt.

### Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis-Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) und 72 liegen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75).

#### *Remission (PASI 100)*

Eine Remission (PASI 100) wird als patientenrelevant betrachtet. Zu Woche 24 erreichten 60 % der Patienten im Ixekizumab-Arm den PASI 100 und damit eine vollständige Remission; im Fumarsäureester-Arm waren es hingegen nur 2,3 %. Bei Betrachtung der medianen Zeit bis zum Erreichen eines PASI 100 liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab vor (HR 18,40 [95%-KI 2,49; 136,19]; p-Wert = 0,004). Die Remission wurde lediglich zu einem Stichtag erhoben. Eine auf feste Analysezeitpunkte limitierte Operationalisierung kann den fluktuierenden Verlauf dieser Erkrankung allerdings nicht adäquat abbilden. Eine Operationalisierung, die Rückschlüsse über den Zeitverlauf der Symptomlast zuließe, würde dem fluktuierenden Krankheitsverlauf eher entsprechen und könnte zudem umfangreichere Informationen liefern.

#### *PASI 75- und PASI 90-Response*

Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Für beide Response-Schwellenwerte (PASI 75 und PASI 90) zeigen sich hinsichtlich der medianen Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75- bzw. 90-Response statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ixekizumab (PASI 75: HR 20,80 [95 %-KI 8,16; 53,07]; p-Wert < 0,001; PASI 90: HR 21,72 [95 %-KI 6,54; 72,14]; p-Wert < 0,001). Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind somit gleichgerichtet zum PASI 100. Auch die Effektgröße ist vergleichbar.

### *Symptomatik Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals*

Das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis im Gesicht- und Halsbereich wurde im Zuge der Erhebung der Body Surface Area (BSA) durch den Prüfarzt erhoben. Die Erfassung der Beteiligung wird als patientenrelevant eingeschätzt. Eine Erscheinungsfreiheit im Gesicht/Hals erreichten 68 % der Patienten im Ixekizumab-Arm gegenüber 21 % im Fumarsäureester-Arm. Es zeigt sich in der Time-to-Event-Auswertung für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester (HR 3,00 [95 %-KI 1,41; 6,38]; p-Wert = 0,004).

### *Symptomatik Erscheinungsfreiheit Genitalbereich*

Das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis im Genitalbereich wurde im Zuge der Erhebung der Body Surface Area (BSA) durch den Prüfarzt erhoben und der Endpunkt wird als patientenrelevant eingeschätzt. Es zeigt sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Symptomatik Erscheinungsfreiheit Nagelbeteiligung - gemessen über NAPPA-CLIN Score*

Eine Nagelbeteiligung der Plaque-Psoriasis wird als patientenrelevant erachtet. Für den Endpunkt Nagelbeteiligung erhoben mit dem Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Assessment of Severity (NAPPA-CLIN) legte der Unternehmer keine verwertbaren Daten vor.

### *Symptomatik Juckreiz - gemessen über eine Numeric Rating Scale (NRS)*

Die Juckreiz NRS ist ein Selbsteinschätzungsinstrument zur Ermittlung des Juckreizes, erfasst mittels einer numerischen Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz). Juckreiz wird als patientenrelevantes Symptom eingeschätzt. Für den Anteil der Patienten, die bis Woche 24 eine Reduktion des Juckreizes um  $\geq 4$  Punkte erreicht haben, ergibt sich für Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester ein Vorteil (78 % im Ixekizumab-Arm vs. 47 % im Fumarsäureester-Arm). Auch die Auswertung des Endpunktes als Zeit bis zum Erreichen einer Reduktion des Juckreizes um  $\geq 4$  Punkte zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ixekizumab (28 Tage im Ixekizumab-Arm vs. 92 Tage im Fumarsäureester-Arm; HR 1,96 [95 %-KI 1,11; 3,47]; p-Wert = 0,020).

### *Symptomatik Hautschmerz gemessen über eine visuelle Analogskala (VAS)*

Das Symptom Hautschmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Hautschmerz) bis 100 mm (schlimmster vorstellbarer Hautschmerz). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Bei Betrachtung der mittleren Veränderung des Hautschmerzes von Studienbeginn zu Woche 24 ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester (MD -16,35 [95 %-KI -25,72; -6,98]; p-Wert < 0,001). Der Effekt lässt sich als relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedge's g: -0,96 [95 %-KI -1,55; -0,38]).



### *Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS*

Der Gesundheitszustand des Patienten wurde in der RHBZ-Studie unter Verwendung der EQ-5D VAS erfasst. Die visuelle Analogskala des EQ-5D (EQ-5D VAS) stellt eine eigenständige VAS zur Selbsteinschätzung des eigenen, momentanen Gesundheitszustands auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Zustand) bis 10 (bester vorstellbarer Zustand) dar und wird der Kategorie Morbidität zugeordnet. Die mittlere Veränderung des EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungswoche 24 ist patientenrelevant und wurde für die Bewertung herangezogen. Es lässt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester ableiten.

### **Lebensqualität**

#### *Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response*

Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Aus den Analysen zur medianen Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 lässt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester ableiten (86 Tage im Ixekizumab-Arm vs. 173 Tage im Fumarsäureester-Arm; HR 2,77 [95 %-KI 1,30; 5,92], p-Wert = 0,008). Die Analysen zum Anteil der Patienten, die zu Woche 24 einen DLQI von 0 oder 1 erreichten, zeigen einen gleichgerichteten Vorteil ähnlicher Effektgröße zugunsten von Ixekizumab (68 % im Ixekizumab-Arm vs. 21 % im Fumarsäureester-Arm).

#### *Health Survey Short Form 36 (SF-36)*

Als weiteres Lebensqualitäts-Instrument wurden die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 in der Studie herangezogen. Die Herleitung der vom pharmazeutischen Hersteller verwendeten Größenordnung der MIDs für die Responderauswertungen zum SF-36 (MCS und PCS) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht hinreichend begründet und werden als zu niedrig eingeschätzt. Im Allgemeinen kann eine Relevanzschwelle von  $\geq 5$  als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen werden. Die gewählte MID sollte ergänzend mit Auswertungen zu Mittelwertsdifferenzen (hier 0,5 Standardabweichung) oder mit ankerbasierten Verfahren in der untersuchten Indikation überprüft werden. Im vorliegenden Dossier lagen die dafür erforderlichen stetigen Daten zur Verifizierung der Relevanzschwellen für den SF-36 nicht vor; die gewählten MIDs lagen deutlich unter dem Wert von 5. Insgesamt kann dieser Endpunkt nicht berücksichtigt werden.

## **Nebenwirkungen**

### *UE und SUE*

Für den patientenrelevanten Endpunkt UE zeigte sich kein Unterschied zwischen den Interventionsarmen der Studie RHBZ. Für SUE liegen keine verwertbaren Daten vor.

### *Abbruch wegen UE*

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Abbruch wegen UE“ ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester (3 % im Ixekizumab-Arm vs. 39 % im Fumarsäureester-Arm (RR 0,06 [95 %-KI 0,01; 0,46], p-Wert < 0,001)).

### *Spezifische UE*

Für spezifische UE bzw. den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ liegen keine verwertbaren Daten vor.

## Gesamtbewertung für Patientenpopulation A

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zeigt sich in den Endpunktkategorien Remission sowohl anhand des PASI 100, als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % sowie in den Symptomenendpunkten Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals und Hautschmerz ein beträchtlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester. Auch zeigt sich für das Symptom Juckreiz ein positiver Effekt zugunsten von Ixekizumab. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls deutliche positive Effekte, die einen Vorteil von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester belegen. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester bei Betrachtung des Sicherheitsendpunkts „Abbruch wegen UE“, während für die UE von Ixekizumab weder Vor- noch Nachteile ableitbar sind.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Ixekizumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

## Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation A

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Trotz des offenen Studiendesigns erfolgte seitens der Prüfärzte eine verblindete Erhebung insbesondere der Endpunkte PASI, Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals und Erscheinungsfreiheit Genitalbereich. Auf der Ebene der patientenberichteten Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dies trifft insbesondere für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) und Nebenwirkungen (außer SUE) zu.

Es ist unklar, wann die mit UE in Zusammenhang stehenden Studienabbrüche im Studienverlauf auftraten und ob und inwiefern dies zu unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiträumen zwischen den Studienarmen geführt hat.

In der zugrundeliegenden Studie sind die Effekte zugunsten von Ixekizumab sowohl im PASI 75, 90 und 100 als auch im DLQI sehr groß, sodass sich im Bereich der Morbidität und der

Lebensqualität eine deutliche Besserung zeigt. Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch angesehen, weil nicht davon ausgegangen wird, dass die Beobachtung derart großer Effekte allein auf die Verzerrungsaspekte zurückzuführen ist.

Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

### B) Patientenpopulation B

Für Patienten, 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 (Patientenpopulation B) liegt für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

#### Begründung:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Interimsanalyse zu Woche 24 der laufenden, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie IXORAS (RHBS). Dabei handelt es sich um eine multizentrische, aktiv kontrollierte, zweiarmige Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psororiasis, die ein Therapieversagen, eine Kontraindikation oder eine Unverträglichkeit gegenüber mindestens einer systemischen Therapie einschließlich Methotrexat, Ciclosporin oder Phototherapie hatten. Der Schweregrad der Plaque-Psororiasis war in der Studie definiert über einen Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 10$ . Insgesamt wurden 302 Patienten randomisiert, nach Körpergewicht und Studienzentrum stratifiziert und einer Behandlung mit Ixekizumab (n=136) oder Ustekinumab (n=166) zugewiesen. Die Studiendauer der noch laufenden Studie beträgt ohne optionale Extensionsphase 52 Wochen, unterteilt in eine 12-wöchige Induktions- sowie eine 40-wöchige Erhaltungsphase. Sowohl Ixekizumab als auch Ustekinumab wurden subkutan nach einer initialen Auftitrierung im festen Dosierungsschema fachinformationskonform alle 4 bzw. 12 Wochen verabreicht. Der primäre Endpunkt der Studie ist die PASI 90-Response zu Woche 12 und als sekundäre Endpunkte wurden die Remission (PASI 100), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen zu Woche 12 erfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen der geplanten Interimsanalyse in Woche 24 abgebildet.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation B

#### **Mortalität**

In der Kategorie Mortalität sind bis zur Interimsanalyse in Woche 24 keine Ereignisse aufgetreten.

#### **Morbidität**

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100), Response (PASI 75 bzw. PASI 90), krankheitsspezifischer Symptome (Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals, Genitalbereich sowie Nägel, Juckreiz, Hautschmerz) sowie des Gesundheitszustands dargestellt.

### *Remission (PASI 100)*

Eine Remission (PASI 100) wird als patientenrelevant betrachtet. Zu Woche 24 erreichten 49 % der Patienten im Ixekizumab-Arm den PASI 100 und damit eine vollständige Remission; im Ustekinumab-Arm waren es hingegen nur 23 %. Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab vor (RR 2,10 [95%-KI 1,52; 2,90]; p-Wert < 0,001). Die Remission wurde lediglich zu einem Stichtag erhoben. Eine auf feste Analysezeitpunkte limitierte Operationalisierung kann den fluktuierenden Verlauf dieser Erkrankung allerdings nicht adäquat abbilden. Eine Operationalisierung, die Rückschlüsse über den Zeitverlauf der Symptomlast zuließe, würde dem fluktuierenden Krankheitsverlauf eher entsprechen und könnte zudem umfangreichere Informationen liefern.

### *PASI 75-und PASI 90-Response*

Eine PASI 75- bzw. PASI 90- Response wird als patientenrelevant gewertet. Für beide Response-Schwellenwerte (PASI 75 bzw. PASI 90) zeigen sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Response zu Woche 24 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ixekizumab (PASI 75: 91 % im Ixekizumab-Arm vs. 82 % im Ustekinumab-Arm: RR 1,11 [95 %-KI 1,02; 1,22]; p-Wert = 0,023; PASI 90: 83 % im Ixekizumab-Arm vs. 59 % im Ustekinumab-Arm: RR 1,41 [95 %-KI 1,21; 1,63]; p-Wert < 0,001). Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind somit gleichgerichtet zum PASI 100.

### Nail Psoriasis Severity Index

Der NAPSI ist ein validiertes Instrument zur Bewertung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfartz. Dabei werden die Läsionen des Nagels und des Nagelbetts eines jeden Nagels getrennt erfasst. Jeder Nagel kann maximal 8 Punkte zur Gesamtpunktzahl (0 bis 4 Punkte jeweils für die Bewertung der Nagelmatrix sowie des Nagelbetts) beitragen. Bei der Bewertung aller Fingernägel ergibt sich so ein Gesamtscore zwischen 0 und 80 oder ein Gesamtscore zwischen 0 und 160 unter zusätzlicher Einbeziehung aller Fußnägel. Je höher der Score ist, desto stärker ist der Befall der Nägel. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des NAPSI herangezogen. Zum einen die mittlere Veränderung des Gesamtscores des NAPSI von Baseline zu Behandlungswoche 24 sowie der Anteil an Patienten, die zu Woche 24 eine Verbesserung des NAPSI-Scores um 100 % zeigten.

### *Symptomatik Erscheinungsfreiheit Fingernägel/ Nagelbeteiligung - gemessen über NAPSI*

Eine Reduktion im NAPSI um 100 % (NAPSI 100), welche einen kompletten Rückgang der Nagel-Psoriasis beschreibt, wird als patientenrelevant erachtet. Es zeigt sich für den NAPSI 100 bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn ein Nagelbefall vorlag, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab (51 % im Ixekizumab-Arm vs. 25 % im Ustekinumab-Arm: RR 2,28 [95 %-KI 1,27; 3,29]; p-Wert = 0,021).

### *Symptomatik Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals bzw. Genitalbereich*

Es wurden Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Erscheinungsfreiheit in den jeweiligen Körperregionen zu Woche 24 vorgelegt und auf Basis des vorgelegten Dossiers ergänzend dargestellt. Die Erscheinungsfreiheit in diesen Körperregionen wird als patientenrelevant betrachtet. Es gingen nur diejenigen Patienten in die Auswertung ein, die zu Baseline eine

Psoriasis in den jeweiligen Regionen aufwiesen. Es zeigen sich für diesen Endpunkt weder für Gesicht/Hals, noch für den Genitalbereich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Symptomatik Juckreiz - gemessen über eine Numeric Rating Scale (NRS)*

Juckreiz wird als patientenrelevantes Symptom eingeschätzt. Bei Betrachtung der mittleren Veränderung des Juckreizes (NRS-Score) von Baseline zu Woche 24 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab für diesen Endpunkt.

#### *Symptomatik Hautschmerz gemessen über eine visuelle Analogskala (VAS)*

Das Symptom Hautschmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Hautschmerz) bis 100 mm (schlimmster vorstellbarer Hautschmerz). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Aus der mittleren Veränderung des VAS-Scores von Baseline zu Woche 24 lässt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab für diesen Endpunkt ableiten.

#### *Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS*

Der Gesundheitszustand des Patienten wurde in der IXORAS-Studie unter Verwendung der EQ-5D VAS erfasst. Die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungswoche 24 ist patientenrelevant und wurde für die Bewertung herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Intervention mit Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab (MD 4,46 [95 %-KI 0,45; 8,66]; p-Wert = 0,03). Der Effekt lässt sich nicht als relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedge's g: 0,25 [95 %-KI 0,02; 0,48]).

### **Lebensqualität**

#### *Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response*

Für die Analysen zum Anteil der Patienten, die zu Woche 24 einen DLQI von 0 oder 1 erreichten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab (66 % vs. 53 %; RR 1,25 [95 %-KI 1,04; 1,50]; p-Wert = 0,022).

#### *Health Survey Short Form 36 (SF-36)*

Als weiteres Lebensqualitäts-Instrument kamen in der IXORAS-Studie die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 zum Einsatz. Die mittlere Veränderung in den Domänen MCS sowie PCS von Baseline zu Behandlungswoche 24 ist patientenrelevant. Für den MCS liegen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Ein statistisch signifikanter Vorteil für die Intervention mit Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab zeigt sich für den körperlichen Score PCS (MD 1,93 [95 %-KI 0,49; 3,37]; p-Wert = 0,009). Der Effekt lässt sich

nicht als relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedge´s g: 0,31 [95 %-KI 0,08; 0,54]). Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich durchgeführten Responderanalysen konnten nicht berücksichtigt werden, da die Herleitung der MID zum SF-36 (MCS und PCS) nicht hinreichend begründet wurde (vgl. Ausführungen zu Population A).

## **Nebenwirkungen**

### *UE und SUE*

Für die patientenrelevanten Endpunkte UE sowie SUE zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsarmen der Studie IXORAS.

### *Abbruch wegen UE*

Für den patientenrelevanten Endpunkt Abbruch wegen UE ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

### *Spezifische UE*

Für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab feststellen (19 % vs. 3 %; RR 6,39 [95 %-KI 1,04; 1,50]; p-Wert = 0,022).

## Gesamtbewertung für Patientenpopulation B

Für die Patienten, 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, zeigt sich sowohl in den Endpunktkategorien Remission anhand des PASI 100 sowie des NAPSI 100, als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab.

In der Kategorie Morbidität wurden die krankheitsspezifischen Symptome Hautschmerz und Juckreiz erfasst, die bei der Erkrankung Plaque-Psoriasis von Bedeutung sind. Bei diesen Symptomen konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen gezeigt werden. Es wäre zu erwarten gewesen, dass sich die Gruppenunterschiede im PASI (75, 90 und 100) auch in diesen Symptomen widerspiegeln.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des DLQI ergeben sich positive Effekte, die einen Vorteil von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab belegen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine Vor- oder Nachteile von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei Betrachtung von UE, SUE und Abbruch wegen UE. Für die spezifische Nebenwirkung „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zeigt sich ein höherer Schaden von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab, der die positiven Effekte aus den Kategorien Morbidität und Lebensqualität jedoch nicht in Frage stellt.

In der Gesamtbetrachtung werden die Effekte von Ixekizumab deshalb als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation B

Mit der IXORAS-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie hoher Qualität und mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für alle Endpunkte vor. Es bestehen darüber hinaus große bis sehr große Effekte bei der Morbidität und der Lebensqualität, sodass in der Gesamtschau eine Herabstufung auf einen Anhaltspunkt nicht gerechtfertigt ist und von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Diese stützen sich auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015<sup>4</sup>.

### 2.3 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](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.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2017).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

---

<sup>4</sup> Beschluss vom 27. November 2015 zu Secukinumab

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ixekizumab	alle 4 Wochen	kontinuierlich	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A			
Fumarsäureester	1-3 x täglich	kontinuierlich	365
Ciclosporin	2 x täglich	kontinuierlich	365
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Balneo-PUVA: Methoxsalen+ UV-A	3-4 x wöchentlich	patientenindividuell unterschiedlich <sup>5</sup>	
Photosoletherapie <sup>5,6</sup>	patientenindividuell unterschiedlich		
Orale PUVA: Methoxsalen +UV-A	patientenindividuell unterschiedlich		
NB-UV-B	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B			
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	26
Infliximab	alle 8 Wochen	kontinuierlich	6,5
Ustekinumab	alle 12 Wochen	kontinuierlich	4,3

### Verbrauch:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata, für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

<sup>5</sup> Der Behandlungsmodus für die Balneophototherapie beträgt gem. § 3 Abs. 1 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung 3-5x pro Woche; die Behandlung ist auf maximal 35 Einzelanwendungen beschränkt; ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Zyklus erfolgen.

<sup>6</sup> Für die Photosoletherapie stehen die synchrone und die asynchrone Anwendung zur Verfügung.



Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg<sup>7</sup>, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Ixekizumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis als subkutane Injektion beträgt 80 mg alle 4 Wochen. In den ersten 12 Behandlungswochen ist nach einer initialen Dosis von 160 mg eine Dosierung von 80 mg alle 2 Wochen erforderlich; diese bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.

Fumarsäureester können patientenindividuell je nach Therapieansprechen dosiert werden. Demnach können 1 - 6 Tabletten am Tag verteilt als 1 – 3-malige Gabe eingenommen werden. Bei dem Verbrauch und den Jahrestherapiekosten wird jeweils eine Spanne angegeben.

Ciclosporin wird körpergewichtsabhängig dosiert, eine Tagesdosis von 2,5 - 5 mg/kg wird laut Fachinformation empfohlen. Daher ergeben sich eine Tagesdosis von 190,8 - 381,5 mg bei einem angesetzten Gewicht von 76,3 kg. Aus diesem Grund wird für den Verbrauch und die Kosten eine Tagesdosis von 200 – 375 mg angesetzt, welche mittels Wirkstärken von 25, 50 und 100 mg erreicht werden.

Die empfohlene Dosis von Methotrexat (MTX) umfasst eine mögliche Dosierung von 7,5 mg/ Woche bis maximal 30 mg/ Woche. Auch wenn patientenindividuell geringere Dosierungen verwendet werden, so entspricht eine Spanne von 7,5 – 30 mg/ Woche der Zulassung von Methotrexat in dieser Indikation.

Die empfohlene Dosierung von Adalimumab beträgt 40 mg subkutan jede zweite Woche. Die Induktionsdosis von 80 mg, welche für die erste Behandlung mit Adalimumab erforderlich ist, wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Infliximab wird als intravenöse Infusion alle 8 Wochen verabreicht. Die Induktionsphase (Infusionen mit 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der ersten Gabe), welche für die Behandlung mit Infliximab erforderlich ist, bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Ustekinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis beträgt 45 mg alle 12 Wochen. Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden. Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ abgestellt wird.

---

<sup>7</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile)]

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixekizumab	80 mg	80 mg	3 FP	13 FP
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Fumarsäureester	120 mg <sup>8</sup>	120–720 mg/Tag	200 Tab	365 – 2.190 Tab
Ciclosporin	25- 100 mg	2,5 – 5 mg/kg KG/Tag	100 Kap	730 – 1.825 Kap <sup>9</sup>
Methotrexat	7,5-15 mg	7,5-30 mg/Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab	40 mg	40 mg	6 FP	26 FP
Infliximab	100 mg	5 mg/kg KG	5 DF	26 DF
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 FS	4,3 FS

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertipen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; Tab: Tabletten

### Phototherapie

Die Balneo-PUVA wird gemäß Fachinformation über einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen 3 - 4 mal die Woche angewendet. Bei der Behandlungsdauer ergibt sich somit eine Spanne von 3 Bädern wöchentlich über 4 Wochen bis zu 4 Bädern die Woche über einen Zeitraum von 6 Wochen. Die Bäder können als Teil- oder Vollbäder durchgeführt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Balneo-PUVA	Balneophototherapie (GOP 10350) <sup>10</sup>	3 - 4 x wöchentlich	41,91 € <sup>11</sup>	patienten-individuell
Photosoletherapie	Balneophototherapie (GOP 10350) <sup>10</sup>	patienten-individuell	41,91 € <sup>11</sup>	patienten-individuell

<sup>8</sup> Das Fumarsäureester-Präparat Fumaderm® besteht aus verschiedenen Fumaratsalzen, daher werden hier beispielhaft die Angaben von Dimethylfumarat angegeben.

<sup>9</sup> Basierend auf einem Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

<sup>10</sup> Die Leistungserbringung ist an die G-BA Vorgaben zur Balneophototherapie gebunden (Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung).

<sup>11</sup> Betrag nur einmal am Behandlungstag.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Orale PUVA	Orale PUVA (GOP 30430) (GOP 30431)	patienten- individuell	5,79 € <sup>12</sup> 3,69 €	patienten- individuell
NB <sup>3</sup> -UV-B	Sitzung Schmalband- UV-B (GOP 30430)	patienten- individuell	5,79 € <sup>10</sup>	patienten- individuell

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ixekizumab	5.805,62 €	5.475,56 € [1,77 € <sup>13</sup> , 328,29 € <sup>14</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A		
Fumarsäureester	624,18 €	546,52 € [1,77 € <sup>13</sup> , 75,89 € <sup>14</sup> ]
Ciclosporin 25 mg	105,85 € <sup>15</sup>	96,58 € [1,77 € <sup>13</sup> , 7,50 € <sup>14</sup> ]
Ciclosporin 50 mg	202,04 € <sup>15</sup>	185,16 € [1,77 € <sup>13</sup> , 15,11 € <sup>14</sup> ]
Ciclosporin 100 mg	395,71 € <sup>15</sup>	363,51 € [1,77 € <sup>13</sup> , 30,43 € <sup>14</sup> ]
Methotrexat 7,5 mg	33,42 € <sup>15</sup>	29,88 € [1,77 € <sup>13</sup> , 1,77 € <sup>14</sup> ]
Methotrexat 15 mg	57,45 € <sup>15</sup>	52,00 € [1,77 € <sup>13</sup> , 3,68 € <sup>14</sup> ]
Orale PUVA: Methoxsalen	59,52 €	48,11 € [1,77 € <sup>13</sup> , 9,64 € <sup>14</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B		
Adalimumab	5231,36 €	4.934,10 € [1,77 € <sup>13</sup> , 295,49 € <sup>14</sup> ]
Infliximab	3506,19 €	3.335,59 € [1,77 € <sup>13</sup> , 168,83 € <sup>14</sup> ]
Ustekinumab	5021,41 €	4.736,14 € [1,77 € <sup>13</sup> , 283,50 € <sup>14</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2017

<sup>12</sup> Betrag je Sitzung.

<sup>13</sup> Rabatt nach §130 SGB V

<sup>14</sup> Rabatt nach §130a SGB V

<sup>15</sup> Festbetrag

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulation B fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Infliximab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ixekizumab nicht erforderlich.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>16</sup>. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab Infliximab Ustekinumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobac-	1	58,00 €	58,00 €

<sup>16</sup> „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ [http://www.dgvs.de/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Hepatitis\\_B/Leitlinie\\_Hepatitis\\_B.pdf](http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
	terium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)			
Adalimumab Infliximab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,01 €	16,01 €
Adalimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>17</sup>	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) <sup>18</sup>	1	89,50 €	89,50 €

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekenverkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

<sup>17</sup> Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

<sup>18</sup> Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 10. März 2015, eingegangen am 11. März 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. April 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 7. Mai 2015 statt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. April 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Der Unternehmer wurde mit Schreiben vom 17. Mai 2016 informiert.

Am 27. Februar 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ixekizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. Februar 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ixekizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Mai 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juli 2017 statt.

Mit Schreiben vom 11. Juli 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Juli 2017 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. August 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. August 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. April 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	4. Juli 2017	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Juli 2017 1. August 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahme- verfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. August 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. August 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken