

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 1. März 2018

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brodalumab (Kyntheum®) 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	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4 Therapiekosten	13
3. Bürokratiekosten	19
4. Verfahrensablauf	19

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Brodalumab ist der 1. September 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 1. September 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2017 auf den Internetseiten des G-BA (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 Brodalumab 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Brodalumab 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 Brodalumab (Kyntheum®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation A

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 (NB²-UV-B oder Photosoletherapie) oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Patientenpopulation B

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 PUVA³ (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.

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.

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

² Schmalband-UVB (311 nm)

³ 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.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine 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, Dimethylfumarat, Fumarsäureester, Guselkumab, Ixekizumab, 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 orale PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, sind grundsätzlich die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab, der PDE-Antagonist Apremilast sowie der Wirkstoff Dimethylfumarat 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, die phototherapeutischen Verfahren NB-UV-B-Bestrahlungen und Photosoletherapie 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 6. August 2015.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 27. November 2015.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 17. August 2017.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ixekizumab vom 17. August 2017.
- zu 4. Der allgemein anerkannte 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, Adalimumab, Ciclosporin, Fumarsäureester, Ixekizumab, Methotrexat und Secukinumab sowie für Verfahren der

Phototherapie 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 Verfahren in Form der Photosoletherapie 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 klinischen Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden 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.

Empfehlungen aus den Leitlinien sehen übereinstimmend den Einsatz der Biologika erst nach Versagen einer systemischen Nicht-Biologika-Therapie vor, weshalb sowohl der TNF-alpha-Inhibitor Adalimumab als auch der Interleukin-17-Antagonist Ixekizumab nach Bewertung des derzeitigen anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in der systemischen Firstline-Therapie benannt werden. Der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab hingegen erhielt im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 17. August 2017) im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis einer vergleichenden Studie in dieser Therapiesituation einen Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich. Zudem ist Secukinumab seit Juni 2015 auf dem deutschen Markt verfügbar, sodass davon auszugehen ist, dass sich dieser Wirkstoff im Versorgungsalltag etabliert und in der Anwendung bewährt hat. Aus diesen Gründen ist auch der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Analog wurde zwar auch der Interleukin-17-Antagonist Ixekizumab im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 17. August 2017) in der vorliegenden Patientenpopulation mit einem Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich bewertet, jedoch wurde der Wirkstoff Ixekizumab erst vor kurzem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen und hat sich daher im Versorgungsalltag noch nicht bewährt.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf werden vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat, Phototherapie (NB-UV-B oder Photosoletherapie) sowie Secukinumab 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.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Sowohl für die Durchführung der Balneophototherapie als auch der oralen PUVA-Therapie ist die Anwendung eines Psoralen-Derivates erforderlich. Zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war in Deutschland das Psoralen-Derivat Methoxsalen verfügbar (Meladinine® Tabletten und Meladinine® Lösungskonzentrat). Seit 15. September 2017 sind jedoch alle Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Methoxsalen in Deutschland außer Vertrieß gemeldet. Da derzeit keine weiteren Psoralen-Derivate auf dem deutschen Markt erhältlich sind, stehen die Bade-PUVA und die orale PUVA-Therapie derzeit nicht zur Verfügung.

B) Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend 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. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab ist seit Juni 2015 auf dem deutschen Markt verfügbar und erhielt zudem im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 27. November 2015) für das Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B einen Zusatznutzen, sodass davon auszugehen ist, dass sich Secukinumab im Versorgungsalltag etabliert und in der Anwendung bewährt hat. Der Phosphodiesterase-Hemmer Apremilast ist zwar auch bereits seit Januar 2015 im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, jedoch konnte für diesen Wirkstoff im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V kein Zusatznutzen gegenüber den als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Biologika festgestellt werden (Beschluss vom 6. August 2015). Der therapeutische Stellenwert des Interleukin-17-Antagonisten Ixekizumab lässt sich hingegen derzeit noch nicht abschließend beurteilen, da dieser Wirkstoff erst seit kurzem als Therapieoption zur Verfügung steht.

Demzufolge umfasst vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz die zweckmäßige Vergleichstherapie für die hier zu betrachtende Patientengruppe die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab, Secukinumab 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 Brodalumab wie folgt bewertet:

Patientenpopulation A

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines adjustierten indirekten Vergleichs anhand der Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 zu Brodalumab über die Dauer von 12 Wochen und der Studie BRIDGE zu Fumarsäureestern über die Dauer von 16 Wochen vor. Im Rahmen der vorliegenden chronischen Erkrankung wird jedoch zur Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Daher kann der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte

Vergleich von Brodalumab gegenüber Fumarsäureester aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Es liegen demzufolge keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenpopulation B

Es liegt ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Brodalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten randomisierten und kontrollierten Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3. In beide Studien waren erwachsene Patienten mit stabiler mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Der Schweregrad der Plaque-Psoriasis war in den Studien definiert über einen Body Surface Area (BSA) ≥ 10 , einen Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 und einen static Physician's Global Assessment (sPGA) ≥ 3 . Das Studiendesign schließt jeweils eine 12-wöchige Induktionsphase, eine Erhaltungsphase (Woche 12 bis 52) sowie eine Verlängerungsphase (ab Woche 52) ein. Zusätzlich war ab Woche 16 eine mögliche Rescue-Therapie vorgesehen. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 52 herangezogen.

Zu Beginn der Induktionsphase wurden insgesamt 1831 Patienten in der Studie AMAGINE-2 und 1881 in der Studie AMAGINE-3 in einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 auf folgende Behandlungsarme randomisiert: Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen, Brodalumab 140 mg alle 2 Wochen, Ustekinumab oder Placebo. Für die anschließende Erhaltungsphase der Studien (Woche 12 bis 52) erfolgte zu Woche 12 eine Rerandomisierung der Patienten beider Brodalumab-Studienarme erneut auf Brodalumab: 210 mg alle 2 Wochen, 140 mg alle 2 Wochen, 140 mg alle 4 Wochen und 140 mg alle 8 Wochen. Im Ustekinumab-Studienarm wurde die Therapie fortgeführt, während die Patienten der Placebo-Gruppe auf Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen wechselten.

In der Verlängerungsphase (ab Woche 52) wurden alle Patienten, die ursprünglich Ustekinumab erhielten, auf Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen umgestellt. Aufgrund des somit fehlenden direkten Vergleichs sind die Ergebnisse der Verlängerungsphase für die Nutzenbewertung nicht relevant.

In die Rescue-Phase gingen Patienten aus der Erhaltungsphase ein, die eins der folgenden Kriterien für die Gabe einer Rescue-Therapie erfüllten: sPGA ≥ 3 oder sPGA = 2 über einen Zeitraum von 4 Wochen. Für die Patienten im Ustekinumab-Arm wurde dabei zu Woche 16 als Rescue-Therapie ein Therapiewechsel auf Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen vorgesehen. Bei einem Nichtansprechen zu einem späteren Zeitpunkt wurde die Behandlung mit Ustekinumab unverändert fortgesetzt. Diejenigen, die mit Brodalumab behandelt wurden, erhielten bei Nichtansprechen je nach Dosierung Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen weiter oder wurden auf diese Dosierung umgestellt. Im Falle eines persistenten Nichtansprechens wurde die Medikation schließlich abgesetzt.

Primärer Endpunkt beider Studien war der PASI 100. Als sekundäre Endpunkte wurden die Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, die sowohl während der Induktions- als auch während der Erhaltungsphase zulassungskonform mit Brodalumab (210 mg alle 2 Wochen) behandelt wurden. Für den Ustekinumab-Arm können grundsätzlich alle in die Studien eingeschlossenen Patienten berücksichtigt werden, da alle Patienten zulassungskonform behandelt wurden. Jedoch sind für die Bewertung des Zusatznutzens der Patientenpopulation B nur jene Patienten aus dem Ustekinumab- und dem Brodalumab-Arm der Studien relevant, bei denen systemische Therapien einschließlich

Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA unzureichend angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert waren. Diese für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht etwa 14,6 % der im Brodalumab-Arm und 51,2 % der im Ustekinumab-Arm randomisierten Patienten.

Non-Responder-Imputation (NRI)-Analysen/ Sensitivitätsanalysen

Der pharmazeutische Unternehmer legt NRI-Analysen der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 vor. Da jedoch für einige Patienten keine Daten verfügbar waren und der pharmazeutische Unternehmer keine Informationen zu fehlenden Werten der zur Patientenpopulationen B zugeordneten Patienten vorlegt – z.B. aufgrund von Therapieabbrüchen oder fehlender Endpunktdaten – sind die eingereichten NRI-Analysen mit Unsicherheiten behaftet.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung konnte seitens des pharmazeutischen Unternehmers klargestellt werden, dass alle Patienten in beiden Studienarmen, die ab Woche 16 einen sPGA \geq 3 oder sPGA = 2 über einen vorangegangenen Zeitraum von 4 Wochen aufwiesen, als Non-Responder gewertet wurden. Die Anzahl der Non-Responder ist jedoch mit einem Anteil von 30,7 % unter der Brodalumab-Therapie und 51,0 % unter der Therapie mit Ustekinumab sehr hoch, was in der Konsequenz zu einem sehr hohen Anteil an zu ersetzenden Werten führt. Hinzu kommt, dass diese Angaben seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausschließlich gepoolt für die beiden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 vorgelegt wurden, während separate Daten zu den Einzelstudien fehlen.

Unter der Annahme, dass für die Patienten im Ustekinumab-Arm, die zu Woche 16 die Kriterien des Nicht-Ansprechens erfüllt haben, gemäß Fachinformation noch ein Ansprechen möglich ist, kann die Wertung dieser Patienten als Non-Responder zu einer Unterschätzung der Vergleichstherapie geführt haben. Um diesem theoretischen Umstand Rechnung zu tragen, hat das IQWiG Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen die Patienten, die in der Studie zu Woche 16 als Non-Responder gewertet wurden (19 % (AMAGINE-2) bzw. 23 % (AMAGINE-3) der Patienten), als Responder entsprechend der Ansprechraten im Brodalumab-Arm betrachtet wurden. Mit dieser Ersetzungsstrategie sollte die Robustheit der Endpunkte PASI, PSI und DLQI untersucht werden. Es ist davon auszugehen, dass durch die gewählte statistische Analyse des pharmazeutischen Unternehmers der größtmögliche Therapieeffekt von Brodalumab aufgezeigt wird, während die Sensitivitätsanalysen eine deutlich konservativere Abschätzung hierzu darstellen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In beiden Studien traten unter der Behandlung mit Brodalumab bis zu Woche 52 keine Todesfälle auf. Unter der Behandlung mit Ustekinumab wurden in der AMAGINE-2 Studie 2 Todesfälle und in der AMAGINE-3 Studie kein Todesfall verzeichnet.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100), Response (PASI 75 bzw. PASI 90) und der patientenberichteten Symptomatik (PSI) 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.

Die Operationalisierung des PASI erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des PASI-Scores um 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75) erreichten.

Remission (PASI 100)

Eine Remission (PASI 100) wird als patientenrelevant erachtet. Die NRI-Analysen der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Brodalumab gegenüber Ustekinumab (Metaanalyse: RR 2,26 [95%-KI 1,74; 2,92]; p-Wert < 0,001). Zu Woche 52 erreichten 52 % der Patienten in der AMAGINE-2 Studie und 46 % der Patienten in der AMAGINE-3 Studie unter der Therapie mit Brodalumab eine Remission; im Ustekinumab-Arm waren es hingegen nur 22 % bzw. 21 % der Patienten.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zeigen trotz reduzierter Effektgröße weiterhin einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Brodalumab (Metaanalyse: RR 1,49 [95%-KI 1,18; 1,88]; p-Wert < 0,001). Unter Berücksichtigung der hier gewählten Ersetzungsstrategie erreichten zwar ebenfalls 52 % (AMAGINE-2) bzw. 46 % (AMAGINE-3) der Patienten im Brodalumab-Arm zu Woche 52 eine Remission, jedoch erhöhte sich der Anteil der Patienten im Ustekinumab-Arm auf jeweils 33 % (AMAGINE-2 und AMAGINE-3).

PASI 75- und PASI 90-Response

Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Anhand der NRI-Analysen zeigt sich für beide Response-Schwellenwerte (PASI 75 und PASI 90) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brodalumab (PASI 75-Metaanalyse: RR 1,51 [95 %-KI 1,27; 1,80]; p-Wert < 0,001; PASI 90-Metaanalyse: RR 1,81 [95 %-KI 1,49; 2,21]; p-Wert < 0,001). Unter der Therapie mit Brodalumab erreichten zu Woche 52 65 % (AMAGINE-2) bzw. 58 % (AMAGINE-3) der Patienten einen PASI 75-Response, unter der Behandlung mit Ustekinumab erzielten hingegen nur 40 % bzw. 42 % der Patienten einen PASI 75-Response. Einen PASI 90-Response erreichten zu Woche 52 63 % bzw. 57 % der Patienten im Brodalumab-Arm und 33 % bzw. 34 % im Ustekinumab-Arm.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zeigen nur noch einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Brodalumab beim Erreichen des Response-Schwellenwertes PASI 90 (Metaanalyse: RR 1,26 [95 %-KI 1,05; 1,50]; p-Wert < 0,012).

Psoriasis Symptom Inventory (PSI)

Der PSI ist ein Instrument zur Messung der Symptomatik. Mittels PSI wird die Schwere der Psoriasis-Symptome Jucken, Rötung, Abschuppung, Brennen, Stechen, Rissbildung und Schmerzen der Haut auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht schwer) bis 4 (sehr schwer) von den Patienten eingeschätzt. Die Ergebnisse werden zu einem Gesamtwert zusammengeführt, mit möglichen Werten zwischen 0 und 32. Stärkere Ausprägung der Symptomatik wird in höheren Gesamtwerten reflektiert.

Mit der schriftlichen Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer zwei Operationalisierungen zum PSI vor; zum einen die Änderung zum Ausgangswert zu Woche 52 und zum anderen die Anzahl der Patienten, die zu Woche 52 ein Gesamtwert von ≤ 8 im PSI erreichten, wobei in keinem der Einzelitems ein Wert von > 1 auftreten durfte. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Symptomatik in keinem der Symptome stärker als mild sein

durfte. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die Responderanalysen herangezogen.

Patientenberichtete Symptomatik (PSI)

Das Erreichen eines Gesamtwertes von ≤ 8 im PSI wird als patientenrelevant erachtet. Anhand einer Metaanalyse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 zeigt sich im Rahmen der NRI-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brodalumab gegenüber Ustekinumab (RR 1,35 [95%-KI 1,07; 1,69]; p-Wert 0,001). Zu Woche 52 erreichten 47 % der Patienten in der AMAGINE-2 Studie und 41 % der Patienten in der AMAGINE-3 Studie unter der Therapie mit Brodalumab einen PSI ≤ 8 ; im Ustekinumab-Arm waren es hingegen nur 32 % bzw. 34 % der Patienten. In der Sensitivitätsanalyse bleibt dieser positive Effekt von Brodalumab auf den PSI nicht bestehen und es zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brodalumab gegenüber Ustekinumab.

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.

Für den Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zeigt sich zu Woche 52 anhand der NRI-Analysen ein statistisch signifikanter Vorteil für Brodalumab (53 % (AMAGINE-2) bzw. 51 % (AMAGINE-3) der Patienten) im Vergleich zu Ustekinumab (33 % bzw. 36 % der Patienten); (Metaanalyse: RR 1,52 [95 %-KI 1,23; 1,87]; p-wert < 0,001).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zeigen hingegen hinsichtlich des Erreichens eines DLQI von 0 oder 1 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse liegen heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte vor. Aus diesen Daten ergibt sich für den Endpunkt SUE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Spezifische UEs

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung vorgelegten Ergebnisse zu spezifischen unerwünschten Ereignissen sind nicht verwertbar und erlauben keine Rückschlüsse auf mögliche Vor- oder Nachteile von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Adjustierter indirekter Vergleich von Brodalumab gegen Secukinumab

Ergänzend zu den zwei direktvergleichenden, randomisierten, klinischen Studien (AMAGINE-2 und AMAGINE-3) hat der pharmazeutische Unternehmer mit seiner schriftlichen Stellungnahme einen adjustierten indirekten Vergleich von Brodalumab gegenüber der im Verlaufe des Nutzenbewertungsverfahrens ergänzten zweckmäßigen Vergleichstherapie Secukinumab nachgereicht.

Der pharmazeutische Unternehmer führt den indirekten Vergleich von Brodalumab mit Secukinumab über den Brückenkomparator Ustekinumab durch und zieht dafür die Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 für Brodalumab sowie die Studie CAIN457A2317 für Secukinumab heran. In allen drei Studien erfolgte der Vergleich gegen Ustekinumab. Die Studien werden hinsichtlich Design, Patientencharakteristika und Studiendauer als hinreichend ähnlich angesehen.

Im Rahmen des indirekten Vergleichs zeigt sich nur im Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brodalumab gegenüber Secukinumab. Für die weiteren Endpunkte Gesamtmortalität, Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) sowie Nebenwirkungen zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Secukinumab.

Aufgrund der deutlich geringeren Aussagesicherheit eines indirekten Vergleichs gegenüber direktvergleichenden, randomisierten Studien lassen sich keine ergänzenden Erkenntnisse ableiten, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind.

Gesamtbewertung

Für die Patienten, 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, zeigt sich anhand der NRI-Analysen der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 unter der Endpunktkategorie Morbidität in der Remission (PASI 100), der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % sowie beim Erreichen eines PSI-Gesamtwertes von ≤ 8 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brodalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab. Ebenso ergibt sich in der Endpunktkategorie der Lebensqualität beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brodalumab gegenüber Ustekinumab.

Unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen, bei denen eine konservativere Ersetzungsstrategie zur Analyse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 herangezogen wurde, zeigt sich lediglich in der Remission (PASI 100) sowie in der Verbesserung des PASI-Scores um 90 % ein statistisch signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab, wobei sich die Effektgröße in beiden Endpunkten gegenüber den NRI-Analysen deutlich reduziert.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich weder Vor- noch Nachteile von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab, die zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können. Darüber hinaus sind die Daten zu den spezifischen UE nicht verwertbar.

Insgesamt zeigen somit sowohl die Ergebnisse der NRI-Analysen als auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen einen Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab. Während die statistische Vorgehensweise der NRI-Analysen die größtmöglichen Therapieeffekte von Brodalumab aufzeigt, stellen die Sensitivitätsanalysen eine deutlich konservativere Abschätzung hierzu dar. Es ist zu berücksichtigen, dass für beide Vorgehensweisen Annahmen getroffen wurden, um dem sehr hohen Anteil an zu ersetzenden Werten Rechnung zu tragen. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, wie groß das Ausmaß des gezeigten Zusatznutzens von Brodalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab ist. In der Gesamtschau der Ergebnisse stuft der G-BA den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar ein.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien. Aus den Studien war jedoch jeweils nur der Teil der eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung relevant, bei denen die Arzneimittel zulassungskonform eingesetzt worden sind und die aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der Patientenpopulation B erfüllten. Somit konnten von den ursprünglich eingeschlossenen Patienten nur etwa 14,6 % der zum Brodalumab-Arm und 51,2 % der zum Ustekinumab-Arm randomisierten Patienten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Zudem bestehen mögliche Unsicherheiten in der Zuordnung der Patienten zu der Patientenpopulation B. Die Einschlusskriterien der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 waren nicht auf Patienten beschränkt, die auf systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA unzureichend angesprochen haben bzw. eine Kontraindikation oder eine Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Daher erfolgte für die Studiauswertung die Zuordnung der Patienten zur Teilpopulation B im Nachgang zu den Studien. Erst im Rahmen der mündlichen Anhörung erläuterte der pharmazeutische Unternehmer die vorgenommene Zuordnung der Patienten. Bei Unverträglichkeit, Kontraindikation oder keinem ausreichenden Ansprechen auf die Vortherapie(n) mit Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA erfolgte eine Zuteilung der Patienten zur Patientenpopulation B. Patienten, die zu Studienbeginn bereits ein Biologikum erhalten hatten, wurden unabhängig von dem Ergebnis ihrer Vortherapien ebenfalls der Patientenpopulation B zugeordnet. Auch wenn den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers gefolgt werden kann, ist die Zuordnung der Patienten anhand der eingereichten Daten nicht abschließend nachvollziehbar, weshalb die Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet sind.

In der Gesamtbetrachtung verbleiben Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studien. Insgesamt erfolgt daher trotz des Vorliegens von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studien eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Hinweis.

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 2015⁴.

⁴ Beschluss vom 27. November 2015 zu Secukinumab.

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 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

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.

Es liegen Berichte über Suizidgedanken und suizidales Verhalten, einschließlich vollendeten Suizids, bei mit Kyntheum[®] behandelten Patienten vor. Die meisten Patienten mit suizidalem Verhalten wiesen Depressionen und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten in der Anamnese auf. Ein Kausalzusammenhang zwischen der Behandlung mit Kyntheum[®] und einem erhöhten Risiko für Suizidgedanken und suizidales Verhalten wurde nicht nachgewiesen.

Risiko und Nutzen der Behandlung mit Kyntheum[®] bei Patienten mit Depressionen und/oder Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten in der Anamnese oder bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, sind sorgfältig abzuwägen. Patienten, Pflegepersonal und Familien sind darauf hinzuweisen, auf ein Auftreten oder eine Verschlechterung von Depressionen, Suizidgedanken, Angst oder anderen Stimmungsschwankungen zu achten und ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal zu kontaktieren, falls dies eintritt. Wenn ein Patient an neuen oder sich verschlechternden Symptomen einer Depression leidet und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten festgestellt werden, wird empfohlen, die Behandlung mit Kyntheum[®] zu beenden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2018).

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brodalumab	alle 2 Wochen	kontinuierlich	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A			
Fumarsäureester	1-3 x täglich	kontinuierlich	365
Ciclosporin	2 x täglich	kontinuierlich	365
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Photosoletherapie ^{5,6}	patientenindividuell unterschiedlich		
NB ² -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich		
Secukinumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B			
Adalimumab	alle 2 Wochen	kontinuierlich	26
Infliximab	alle 8 Wochen	kontinuierlich	6,5
Ustekinumab	alle 12 Wochen	kontinuierlich	4,3
Secukinumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12

Verbrauch:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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 zu Grunde gelegt.

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

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

⁵ 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.

⁶ Für die Photosoletherapie stehen die synchrone und die asynchrone Anwendung zur Verfügung.

Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg⁷, 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 Brodalumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis beträgt 210 mg und wird als subkutane Injektion in Woche 0, 1 und 2, gefolgt von 210 mg alle 2 Wochen, verabreicht. Die Kosten der Induktionstherapie während der ersten zwei Behandlungswochen werden für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

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 körperlsgewichtsabhängig dosiert. Gemäß Fachinformation wird eine Tagesdosis von 2,5 – 5 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Daher ergeben sich eine Tagesdosis von 190,8 – 381,5 mg bei einem angesetzten Körpergewicht 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 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 Dosis von Secukinumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis beträgt 300 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2 und 3, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen beginnend ab Woche 4. Jede 300 mg Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht. Die Kosten der Induktionstherapie während der ersten vier Behandlungswochen werden für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

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 5 mg/kg Körpergewicht Infliximab wird als intravenöse Infusion alle 8 Wochen verabreicht. Die Induktionsphase (Infusionen mit 5 mg/kg Körpergewicht 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.

⁷ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [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				
Brodalumab	210 mg	210 mg	6 FS	26 FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Fumarsäureester	120 mg ⁸	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 ⁹
Methotrexat	7,5 – 15 mg	7,5 – 30 mg/Woche	30 Tab	52 – 104 Tab
Secukinumab	150 mg	300 mg/Monat	6 FP/FS	24 FP/FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab	40 mg	40 mg	6 FP/FS	26 FP/FS
Infliximab	100 mg	5 mg/kg KG	5 DF	26 DF
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 FS	4,3 FS
Secukinumab	150 mg	300 mg/Monat	6 FP/FS	24 FP/FS

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertigpen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; KG: Körpergewicht; Tab: Tabletten

Phototherapie

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Photosoletherapie	Balneophototherapie (GOP 10350) ¹⁰	patienten-individuell	42,40 € ¹¹	patienten-individuell
NB ² -UV-B	Sitzung Schmalband-UV-B (GOP 30430)	patienten-individuell	5,86 € ¹⁰	patienten-individuell

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

⁹ Basierend auf einem Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

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

¹¹ Betrag nur einmal am Behandlungstag.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Brodalumab	5.572,97 €	5.256,20 € [1,77 € ¹² , 315,00 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A		
Fumarsäureester	624,18 €	546,52 € [1,77 € ¹² , 75,89 € ¹³]
Ciclosporin 25 mg	105,85 € ¹⁴	96,58 € [1,77 € ¹² , 7,50 € ¹³]
Ciclosporin 50 mg	202,04 € ¹⁴	185,16 € [1,77 € ¹² , 15,11 € ¹³]
Ciclosporin 100 mg	395,71 € ¹⁴	363,51 € [1,77 € ¹² , 30,43 € ¹³]
Methotrexat 7,5 mg	33,42 € ¹⁴	29,88 € [1,77 € ¹² , 1,77 € ¹³]
Methotrexat 15 mg	57,45 € ¹⁴	52,00 € [1,77 € ¹² , 3,68 € ¹³]
Secukinumab	5.277,83 €	5.276,06 € [1,77 € ¹²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B		
Adalimumab	5.231,36 €	4.934,10 € [1,77 € ¹² , 295,49 € ¹³]
Infliximab	3.506,19 €	3.335,59 € [1,77 € ¹² , 168,83 € ¹³]
Ustekinumab	5.021,41 €	4.736,14 € [1,77 € ¹² , 283,50 € ¹³]
Secukinumab	5.277,83 €	5.276,06 € [1,77 € ¹²]

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2018

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 Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab 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

¹² Rabatt nach § 130 SGB V

¹³ Rabatt nach § 130a SGB V

¹⁴ Festbetrag

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 Brodalumab, Secukinumab und Ustekinumab nicht erforderlich.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹⁵. 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 Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Adalimumab Infliximab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,19 €	16,19 €
Adalimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁶	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹⁷	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-

¹⁵ „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

¹⁶ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

¹⁷ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

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 Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 1. November 2016, eingegangen am 1. November 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. November 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 7. Dezember 2016 statt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. September 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 Brodalumab beauftragt.

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

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2018 statt.

Mit Schreiben vom 8. Januar 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Januar 2018 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 20. Februar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. März 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. September 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Januar 2018 31. Januar 2018 14. Februar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. März 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken