

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 – Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis)

Vom 16. 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 Dimethylfumarat (Skilarence®) 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	7
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
	2.4 Therapiekosten	7
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

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 und 3 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Arzneimittels Skilarence® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat ist der 1. Oktober 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. 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 2. Januar 2018 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 Dimethylfumarat 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 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 Dimethylfumarat 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 Dimethylfumarat (Skilarence®) gemäß Fachinformation

Skilarence® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation A

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Patientenpopulation B

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA² (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

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 dagegensprechen.

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

² 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 eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, sind grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Adalimumab, Brodalumab, Ciclosporin, 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 Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab sowie der PDE-Antagonist Apremilast zugelassen.
- zu 2. Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht in Frage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- 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.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Brodalumab vom 1. März 2018.
- 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 eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, liegt beurteilbare Evidenz für die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassenen Wirkstoffe Acitretin, Adalimumab, Brodalumab, Ciclosporin, Fumarsäureester, Ixekizumab, Methotrexat sowie Secukinumab vor. Guselkumab

befindet sich derzeit im Nutzenbewertungsverfahren, sodass beurteilbare Evidenz noch aussteht. Es wird vorausgesetzt, dass Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.

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. Die Interleukin-Antagonisten Brodalumab und Guselkumab, die erst seit kurzem auf dem deutschen Markt verfügbar sind, konnten sich ebenfalls im deutschen Versorgungsalltag noch nicht etablieren.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf werden vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat 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

Für die Durchführung 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). Seit 15. September 2017 sind jedoch alle Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Methoxsalen in Deutschland außer Vertrieb gemeldet. Da derzeit keine weiteren Psoralen-Derivate auf dem deutschen Markt erhältlich sind, steht 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 der Interleukin-Antagonisten Brodalumab, Guselkumab und Ixekizumab lässt sich hingegen derzeit noch nicht abschließend beurteilen, da diese Wirkstoffe erst seit kurzem als Therapieoption zur Verfügung stehen. 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 Dimethylfumarat wie folgt bewertet:

Patientenpopulation A

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation A keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat abgeleitet werden können.

Der pharmazeutische Unternehmer identifizierte zwar die Studie BRIDGE zum Vergleich von Dimethylfumarat mit Fumarsäureester, zog diese jedoch aufgrund der kurzen Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht zur Einschätzung des Zusatznutzens heran. Hintergrund dafür ist, dass im Rahmen der vorliegenden chronischen Erkrankung zur Bewertung eines Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet wird.

Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenpopulation B

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation B keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat abgeleitet werden können. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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 für Patientenpopulation A auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015³. Die Patientenzahlen für Patientenpopulation B beziehen sich auf den Beschluss des G-BA zu Apremilast im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015⁴.

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 Skilarence® (Wirkstoff: Dimethylfumarat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002157/WC500231110.pdf

Für die Anwendung von Skilarence® liegt ein behördlich vorgeschriebenes Schulungsmaterial vor: „Leitfaden für medizinisches Fachpersonal zur Patientenüberwachung im Zusammenhang mit der Verordnung von Skilarence®“. Dieses Schulungsmaterial soll medizinisches Fachpersonal über das Risiko ernster Infektionen, hauptsächlich opportunistischer Infektionen wie die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), informieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. 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 Abbruch-

³ Beschluss vom 27. November 2015 zu Secukinumab.

⁴ Beschluss vom 6. August 2015 zu Apremilast.

kriterien 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			
Dimethylfumarat	1-3 x täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A			
Fumarsäureester	1-3 x täglich	kontinuierlich	365
Ciclosporin	2 x täglich	kontinuierlich	365
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
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 Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg⁵, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das

⁵ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile]

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 Dimethylfumarat zur Behandlung der Plaque-Psoriasis sieht zunächst eine wöchentliche Dosissteigerung vor. In der ersten Therapiewoche wird eine Dosis von 30 mg Dimethylfumarat einmal täglich empfohlen, in der zweiten Woche wird die Dosis auf 60 mg pro Tag (2 x 30 mg) und in der dritten Woche auf 90 mg pro Tag (3 x 30 mg) erhöht. Ab der vierten Behandlungswoche erfolgt eine Dosisgabe von 120 mg pro Tag (1 x 120 mg). Diese Dosis wird dann in den folgenden fünf Wochen pro Woche um jeweils 120 mg pro Tag weiter erhöht. Die maximale Tagesdosis beträgt 720 mg (3 x 2 x 120 mg pro Tag). Wenn vor Erreichen der Höchstdosis ein Behandlungserfolg eintritt, ist keine weitere Dosissteigerung erforderlich. Die Kosten der Induktionstherapie während der ersten drei 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 körperlgegewichtsabhängig 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 (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 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.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dimethylfumarat	120 mg	120 – 720 mg	180 Tab	365 – 2190 Tab
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Fumarsäureester	120 mg ⁶	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 ⁷
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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dimethylfumarat 120 mg	511,65 €	482,16 € [1,77 € ⁸ , 27,72 € ⁹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A		
Fumarsäureester	624,18 €	546,52 € [1,77 € ⁸ , 75,89 € ⁹]
Ciclosporin 25 mg	105,85 € ¹⁰	96,58 € [1,77 € ⁸ , 7,50 € ⁹]
Ciclosporin 50 mg	202,04 € ¹⁰	185,16 € [1,77 € ⁸ , 15,11 € ⁹]
Ciclosporin 100 mg	395,71 € ¹⁰	363,51 € [1,77 € ⁸ , 30,43 € ⁹]
Methotrexat 7,5 mg	33,42 € ¹⁰	29,88 € [1,77 € ⁸ , 1,77 € ⁹]
Methotrexat 15 mg	57,45 € ¹⁰	52,00 € [1,77 € ⁸ , 3,68 € ⁹]

⁶ Das Fumarsäureester-Präparat Fumaderm® besteht aus verschiedenen Fumaratsalzen, daher werden hier beispielhaft die Angaben von Dimethylfumarat angegeben.

⁷ Basierend auf einem Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V

⁹ Rabatt nach § 130a SGB V

¹⁰ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Secukinumab	5.277,83 €	5.276,06 € [1,77 € ⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B		
Adalimumab	5.231,36 €	4.934,10 € [1,77 € ⁸ , 295,49 € ⁹]
Infliximab	3.506,19 €	3.335,59 € [1,77 € ⁸ , 168,83 € ⁹]
Ustekinumab	5.021,41 €	4.736,14 € [1,77 € ⁸ , 283,50 € ⁹]
Secukinumab	5.277,83 €	5.276,06 € [1,77 € ⁸]

Stand Lauer-Taxe: 15. 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 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 Dimethylfumarat, Secukinumab und Ustekinumab nicht erforderlich.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹¹. 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.

¹¹ „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

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) ¹²	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹³	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

¹² Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

¹³ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

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 12. Juli 2017, eingegangen am 12. Juli 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 25. August 2017 statt.

Am 27. September 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 und 3 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. 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 Dimethylfumarat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 22. Dezember 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Februar 2018 statt.

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 6. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	30. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2018 28. Februar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken