

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis)

Vom 16. August 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 Ixekizumab (Taltz®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
	2.4 Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekosten	18
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

Der Wirkstoff Ixekizumab wurde am 1. März 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 18. Januar 2018 hat Ixekizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. Februar 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ixekizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Taltz, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 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 Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ixekizumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ixekizumab (Taltz®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Leflunomid

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10. Juli 2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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 dagegensprechen.

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs): Methotrexat, Leflunomid
- Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARDs): die *TNF-alpha-Inhibitoren* Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab, die *Interleukin-Inhibitoren* Secukinumab und Ustekinumab sowie das *Immunsuppressivum* Abatacept
- der *Phosphodiesterase-4-Inhibitor* Apremilast
- steroidale Antirheumatika: Prednisolon, Prednison, Triamcinolon
- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): z.B. Acemetacin

zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage.

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 2. Juni 2016

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel je nach Schweregrad der Erkrankung nichtsteroidale Antirheumatika, Glukokortikoide, klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs) und biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARDs) infrage.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere vorhergehende Therapien mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor.

Nach Versagen einer csDMARD-Therapie stellt gemäß den aktuellen Therapieempfehlungen weder die alleinige Behandlung mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum noch die alleinige Behandlung mit einem Glukokortikoid eine adäquate Therapieoption dar. Auch wenn insbesondere die lokale Injektion von Glukokortikoiden ggf. bei einigen Patienten als Add-on-Therapie zur Anwendung kommt, stellen die nichtsteroidalen Antirheumatika sowie die Glukokortikoide im vorliegenden Anwendungsgebiet keine zweckmäßige Therapieoption dar, weshalb beide Wirkstoffklassen bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt werden.

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

Führt die alleinige Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika bzw. Glukokortikoiden zu keinem ausreichenden Therapieerfolg, wird gemäß Leitlinien zunächst die Anwendung von Methotrexat empfohlen. Patienten, die eine Therapie mit Methotrexat nicht vertragen, kommen für ein anderes klassisches DMARD infrage und werden in der Regel zunächst auf Leflunomid umgestellt.

Auf Grundlage der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion stehen Prognosefaktoren bei der Psoriasis-Arthritis nicht im Fokus der weiteren Therapieentscheidung. Somit trägt die in diesem Beschluss erfolgte Änderung der Benennung dieser Patientengruppe den Argumenten der Stellungnehmer Rechnung.

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

Für Patienten, die auf Methotrexat oder Leflunomid (wenn Methotrexat nicht vertragen wurde oder kontraindiziert war) nicht ausreichend angesprochen haben und die bDMARD-naiv sind, ist eine erstmalige Behandlung mit bDMARDs angezeigt. Für diese Patienten wird gemäß der Therapieempfehlungen der European League Against

Rheumatism (EULAR 2016²) die Therapie mit einem *TNF-alpha-Inhibitor* empfohlen. Innerhalb der Wirkstoffklasse der *TNF-alpha-Inhibitoren* (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab und Golimumab) lässt sich kein klinischer Vorteil für einen der Wirkstoffe ableiten, der eine Präferenz bei der Bestimmung als zweckmäßige Vergleichstherapie stützen würde.

Auch unter der Berücksichtigung, dass neben den *TNF-alpha-Inhibitoren* weitere Biologika mit differenzierten Wirkmechanismen für die Therapie der Psoriasis-Arthritis zugelassen sind, weisen die *TNF-alpha-Inhibitoren* zum derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die erstmalige Anwendung eines bDMARD den höchsten Empfehlungsgrad auf.

Für bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, werden deshalb die Wirkstoffe Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Für Patienten, die nur unzureichend auf eine Therapie mit einem bDMARD (ggf. in Kombination mit Methotrexat) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wird entweder der Wechsel auf einen anderen *TNF-alpha-Inhibitor* (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder der Wechsel auf einen Wirkstoff, dem ein anderer Wirkmechanismus zugrunde liegt, empfohlen. Im vorliegenden Evidenzkörper kann auch für diese Therapiesituation keine Priorisierung der oben genannten *TNF-alpha-Inhibitoren* abgeleitet werden, sodass alle zugelassenen *TNF-alpha-Inhibitoren* als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Zudem werden aufgrund guter Wirksamkeitsdaten im vorliegenden Anwendungsgebiet die *Interleukin-Inhibitoren* Secukinumab (*IL-17*) und Ustekinumab (*IL-12/23*) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ixekizumab wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

² Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, De Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):499-510.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Patientenpopulation keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können.

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

Es liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, doppelblinde und aktiv kontrollierte Studie RHAP. In den relevanten Studienarmen wurde Ixekizumab mit Adalimumab verglichen. Eine Begleitbehandlung mit einem klassischen synthetischen DMARD unter Beibehaltung der stabilen Dosis vor Studienbeginn war erlaubt. Eingeschlossen waren Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, definiert gemäß der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR), die noch nicht mit einem bDMARD vorbehandelt waren und erstmalig für eine bDMARD-Therapie infrage kamen. Darüber hinaus sollten bei den Patienten jeweils mindestens 3 von 68 druckschmerzhafte und 3 von 66 geschwollene Gelenke vorliegen. Weiter sollte mindestens ein krankheitsbedingter radiologisch gezeigter Gelenkschaden der Hand- oder Fußgelenke oder ein C-reaktives-Protein(CRP)-Wert > 6 mg/l vorliegen und die Patienten sollten psoriatische Plaques der Haut zeigen oder in der Vergangenheit gezeigt haben. Die aktive Psoriasis-Arthritis musste zudem seit mindestens 6 Monaten bestätigt sein.

Insgesamt wurden 208 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis auf die relevanten Studienarme randomisiert. 107 Patienten wurde eine Behandlung mit Ixekizumab und 101 Patienten eine Behandlung mit Adalimumab zugeteilt. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen. Die Nachbeobachtungsphase erfolgte für mindestens 12 Wochen unabhängig von einer Teilnahme an der Extensionsphase. Die Nutzenbewertung basiert auf dem prädefinierten Datenschnitt der 24-Wochen-Analyse.

Primärer Endpunkt der Studie war die Verbesserung der American-College-of-Rheumatology (ACR)-Kriterien um 20 % (ACR20). Als sekundäre Endpunkte wurden die Krankheitsaktivität, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, die zulassungskonform mit Ixekizumab behandelt wurden (160 mg initial, dann 80 mg alle vier Wochen). Gemäß der Fachinformation von Ixekizumab sollten Patienten unzureichend auf eine vorherige Behandlung mit einem DMARD angesprochen oder dieses nicht vertragen haben. In die Studie RHAP wurden allerdings auch nicht mit einem DMARD vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Darüber hinaus ist das in der Studie RHAP im relevanten Ixekizumab-Arm verabreichte vierwöchige Dosierungsintervall nur für Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis zugelassen. Jedoch waren in der Studie auch Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen.

Aus diesem Grund legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen einer Teilpopulation vor, die zum einen nur csDMARD vorbehandelte Patienten umfasst und zum anderen diejenigen mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis (definiert als Psoriasis Area und Severity Index [PASI] > 10 und Body Surface Area [BSA] > 10 %) ausschließt. Die Patienten, die in der Auswertung verblieben sind, wiesen im Mittel einen PASI-Score von 3 auf. Daher umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

51 Patienten, die mit Ixekizumab und 56 Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden. Für Patienten, die zusätzlich zur Psoriasis-Arthritis auch eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen, liegen somit keine Daten vor.

Patienten, die zu Woche 16 der Behandlung nur ein unzureichendes Ansprechen (definiert als < 20 % Verringerung der Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke) zeigten, erhielten eine Notfalltherapie. Diese war beschränkt auf Modifikationen der in der Studie erlaubten Begleitmedikationen Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin³. Patienten im Ixekizumab-Arm wurden bei unzureichendem Ansprechen dabei weiter mit Ixekizumab behandelt und erhielten die Notfallmedikation zusätzlich. Im Adalimumab-Arm erhielten die Patienten eine Notfallmedikation und wurden von Adalimumab auf Placebo umgestellt. Bei den im Dossier vorgelegten Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nur die Patienten des Adalimumab-Arms, die zu Woche 16 ein unzureichendes Ansprechen zeigten, als Non-Responder (dichotome Wirksamkeitsendpunkte) bzw. die Werte nach Woche 16 als fehlend (kontinuierliche Endpunkte) gewertet. Ein Nicht-Ansprechen zu Woche 16 trat unter der Therapie mit Adalimumab bei 5 Patienten (8,9 %) auf. Nicht-Ansprecher zu Woche 16 des Ixekizumab-Arms wurden hingegen nicht als Non-Responder bzw. als fehlend gewertet. Dieses ungleiche Analyseverfahren führt zu einer Verzerrung der Effekte bzw. zu einer möglichen Überschätzung der Effekte von Ixekizumab. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer neue Analysen zu den Endpunkten Hautsymptomatik, Enthesitis sowie Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke nach. Bei diesen Analysen werden auch die Patienten des Ixekizumab-Arms, die zu Woche 16 ein unzureichendes Ansprechen zeigten, als Non-Responder bzw. als fehlend gewertet (4 (7,8 %) Patienten). In den nachgereichten Analysen werden die Patienten demzufolge in beiden Studienarmen gleichbehandelt, weshalb diese Analysen als sachgerecht erachtet und somit – statt der im Dossier eingereichten Analysen - für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt seine nachgereichten Analysen jedoch auf die Endpunkte, bei denen sich in den Ergebnissen der im Dossier dargelegten Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Die Beschränkung dieser Analysen auf eine selektive Auswahl der Endpunkte ist nicht sachgerecht und führt zu einem hohen Verzerrungspotential der Ergebnisse für alle Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der relevanten Teilpopulation traten während des Studienzeitraums keine Todesfälle auf.

Morbidität

Minimale Krankheitsaktivität (MDA_{PASI})

Für den Endpunkt minimale Krankheitsaktivität erhoben mit dem MDA_{PASI} zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

³ Sulfasalazin und Hydroxychloroquin sind zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis in Deutschland nicht zugelassen.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus erhoben mit dem HAQ-DI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hautsymptomatik (PASI 75, 90 und 100)

Die Hautsymptomatik wurde in der Studie RHAP mit dem *Psoriasis Area and Severity Index* erhoben. 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.

Sowohl in der Remission der Hautsymptomatik (PASI 100) als auch im PASI 90-Response zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber Adalimumab (PASI 100: RR 1,92 [95%-KI 1,06; 3,50]; p-Wert = 0,029; PASI 90: RR 2,04 [95%-KI 1,20; 3,46]; p-Wert = 0,006). Im PASI 75-Response ergeben sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Enthesitis (LEI)

Enthesitis wurde in der Studie RHAP mit dem *Leeds Enthesitis Index* erhoben. Dabei wird die Druckschmerzempfindlichkeit an 6 gelenknahen Sehnenansatzpunkten bewertet. Der Score kann Werte zwischen 0 (keine Enthesitis) und 6 (alle untersuchten Ansatzpunkte sind betroffen) annehmen.

Für den Endpunkt Enthesitis zeigt sich bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn bis Woche 24 in der Anzahl druckschmerzhafter Sehnenansatzpunkte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab. Anhand der Mittelwertdifferenz konnte im Vergleich zum Adalimumab-Arm unter der Therapie mit Ixekizumab eine Verbesserung um 0,60 Sehnenansatzpunkte beobachtet werden (MD -0,60 [95%-KI -1,08; -0,12]; p-Wert = 0,014).

Daktylitis (LDI-B)

Für den Endpunkt Daktylitis erhoben mit dem *Leeds Dactylitis Index-Basic* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gelenkschmerz (PAP VAS)

Für den Endpunkt Gelenkschmerz erhoben mit der PAP VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA VAS)

Für den Endpunkt patientenberichtete globale Krankheitsaktivität erhoben mit der PatGA VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fatigue (Fatigue Severity NRS)

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mit der *Fatigue Severity NRS* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI)

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans erhoben mit dem BASDAI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke

In der Studie RHAP wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit und 66 Gelenke auf eine Schwellung untersucht. Ermittelt wurde das Vorhandensein von Symptomatik an jedem Gelenk (0 vs. 1).

Sowohl für den Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke als auch für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke zeigt sich für die Veränderung seit Studienbeginn bis Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ixekizumab und Adalimumab.

Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Für den DLQI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Für den SF-36 werden die Mental Component Summary (MCS; mentale Summenskala) und die Physical Component Summary (PCS; körperliche Summenskala) getrennt betrachtet. Es zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Für das spezifische UE „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Ixekizumab (RR 3,11 [95%-KI 1,33; 7,28]; p-Wert = 0,004).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung lag die randomisierte, doppelblinde und aktiv kontrollierte Studie RHAP zugrunde, in der Ixekizumab mit Adalimumab verglichen wurde.

Für Ixekizumab zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in den Morbiditätsendpunkten Hautsymptomatik (Remission erfasst als PASI 100 sowie PASI 90-Response) und Anzahl druckschmerzhafter Sehnenansatzpunkte (Enthesitis).

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen sich hingegen in allen weiteren erhobenen Morbiditätsendpunkten sowie in den Endpunktkategorien der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen in Form von SUE und Abbruch wegen UE. Für das spezifische UE „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zeigt sich ein Nachteil von Ixekizumab gegenüber Adalimumab.

Die Aussagekraft der Vorteile im PASI 100 und PASI 90 lässt sich jedoch nur schwer beurteilen, da bei der Analyse ausschließlich Patienten mit einer leichten Plaque-Psoriasis berücksichtigt wurden und damit explizit für den Endpunkt der Hautsymptomatik keine repräsentative Auswahl des Patientenkollektivs vorlag. Ebenfalls für die Bewertung des Zusatznutzens nicht entscheidungsrelevant sind die Nachteile von Ixekizumab bei den „allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, da diese als nicht schwerwiegend eingestuft werden.

Die statistisch signifikanten Effekte von Ixekizumab im Endpunkt Enthesitis werden im Ausmaß als gering eingestuft. Zudem zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, Gelenkschmerz, Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Es wird davon ausgegangen, dass mehr als geringe Verbesserungen in der Anzahl druckschmerzhafter Sehnenansatzpunkte auch positive Auswirkungen auf zumindest einzelne andere patientenberichtete Endpunkte gezeigt hätten.

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie. Aus der Studie konnte jedoch nur der Teil der eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung herangezogen werden, bei dem die Arzneimittel zulassungskonform eingesetzt worden sind und die aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der zu bewertenden Patientenpopulation erfüllten. Somit konnten von den ursprünglich 208 eingeschlossenen Patienten nur 51 Patienten im Ixekizumab-Arm und 56 Patienten im Adalimumab-Arm berücksichtigt werden.

Zudem liegen für Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis keine verwertbaren Daten vor, da diese in der Studie über einen Zeitraum von 24 Wochen nicht zulassungskonform im Rahmen der Psoriasis-Arthritis-Therapie behandelt wurden. Auch wenn nicht davon ausgegangen werden kann, dass dieses Patientenkollektiv grundlegend von dem zu bewertenden Patientenkollektiv abweicht, ist die Aussagekraft der vorgelegten Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet.

Des Weiteren ist festzuhalten, dass der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens lediglich korrigierte Analysen zu jenen Endpunkten vorgelegt hat, bei denen sich bereits im Dossier ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt hatte.

Aufgrund der ungleichen Analyseverfahren ist von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Insgesamt erfolgt daher trotz des Vorliegens einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Patientenpopulation keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können.

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

Den Angaben zu den Patientenzahlen werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt.

Auf Basis der Ergebnisse einer GKV-Routineanalyse geht der pharmazeutische Unternehmer von 29.133 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis aus, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Operationalisiert wird diese Gruppe über den Anteil der Patienten, die im Jahr 2016 mit einem bDMARD behandelt wurden.

Weiter ermittelt der pharmazeutische Unternehmer einen Anteil von 31 % dieser Patientengruppe (9.031 Patienten), die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Diese Patientengruppe wird operationalisiert als Patienten, die im Vorbeobachtungszeitraum mindestens eine bDMARD-Vorthherapie aufwiesen und im Jahr 2016 eine bDMARD-Therapie erhielten.

Im Umkehrschluss wird angenommen, dass die anderen 69 % der Patienten ohne bDMARD-Therapie im Vorbeobachtungszeitraum bDMARD-naiv sind und für eine erstmalige Therapie mit bDMARDs infrage kommen.

Insgesamt ist die Anzahl von 29.133 Patienten in der GKV-Zielpopulation als unterschätzt einzustufen, da die Patienten, die bDMARD-naiv sind und noch für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen, in der Berechnung der Patientengruppe nicht berücksichtigt wurden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Taltz® (Wirkstoff: Ixekizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. Juli 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 Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Ixekizumab ist allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen.

Für Patientengruppe a) kommt ausschließlich eine Monotherapie mit Ixekizumab infrage, da die Patienten in dieser Patientengruppe eine Therapie mit Methotrexat nicht vertragen oder Methotrexat kontraindiziert ist.

In den Patientengruppen b) und c) kann eine Therapie mit Methotrexat sowohl in Kombination mit Ixekizumab als auch in Kombination mit den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommen. Somit fallen die entsprechenden Kosten für Methotrexat ggf. sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ixekizumab	alle 4 Wochen	kontinuierlich	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie a)			
Leflunomid	1 x täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b) und c)			
Adalimumab	alle 2 Wochen	kontinuierlich	26
Certolizumab Pegol	alle 2 Wochen	kontinuierlich	26
Etanercept	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Golimumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12
Infliximab	alle 8 Wochen	kontinuierlich	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe c)			
Secukinumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12
Ustekinumab	alle 12 Wochen	kontinuierlich	4,3 ⁴

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 zugrunde 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 zugrunde. 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, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

⁴ Angabe hier gerundet. Die weitere Berechnung der Kosten erfolgte mit ungerundetem Wert.

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]

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung	Menge pro Packung ⁶	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁶
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixekizumab	80 mg	80 mg	3 FER/PEN	13 FER/PEN
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe a)				
Leflunomid	20 mg	20 mg	100 FTA	365 FTA
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b) und c)				
Adalimumab	40 mg	40 mg	6 FER/PEN	26 FER/PEN
Certolizumab Pegol	200 mg	200 mg	6 FER/PEN	26 FER/PEN
Etanercept	50 mg	50 mg	12 FER/PEN	52 FER/PEN
Golimumab	50 mg	50 mg	3 FER/ILO	12 FER/ILO
Infliximab	100 mg	5 mg/kg KG	5 PLK	26 PLK ⁷
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe c)				
Secukinumab	150 mg	150 – 300 mg	6 FER/PEN	12 – 24 FER/PEN
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 FER/ILO	4,3 FER/ILO

⁶ Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH (https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02_ifa_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien_Darreichungsformen.pdf).

FER: Fertigspritzen; PEN: Injektionslösung in einem Fertigen; TAB: Tabletten; FTA: Filmtabletten; ILO: Injektionslösung; PLK: Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

⁷ Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ixekizumab	4.175,67 €	4.173,90 € [1,77 € ⁸ ; 0,00 € ⁹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe a)		
Leflunomid 20 mg	307,79 € ¹⁰	282,54 € [1,77 € ⁸ ; 23,48 € ⁹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b) und c)		
Adalimumab	5.324,49 €	5.021,91 € [1,77 € ⁸ ; 300,81 € ⁹]
Certolizumab Pegol	4.692,40 €	4.425,92 € [1,77 € ⁸ ; 264,71 € ⁹]
Etanercept	4.231,35 €	3.991,20 € [1,77 € ⁸ ; 238,38 € ⁹]
Golimumab	5.403,50 €	5.096,41 € [1,77 € ⁸ ; 305,32 € ⁹]
Infliximab	3649,77 € ¹⁰	3.354,91 € [1,77 € ⁸ ; 293,09 € ⁹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe c)		
Secukinumab	5.486,65 €	5.484,88 € [1,77 € ⁸ ; 0,00 € ⁹]
Ustekinumab	5.110,75 €	4.820,38 € [1,77 € ⁸ ; 288,60 € ⁹]

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V

⁹ Rabatt nach § 130a SGB V

¹⁰ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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, Certolizumab Pegol, Golimumab oder Infliximab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ixekizumab nicht erforderlich.

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab 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 €

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
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,19 €	16,19 €
Adalimumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
Certolizumab Pegol	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹²	1	5,50 €	5,50 €
Golimumab	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
Infliximab	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. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Rechtshängiger Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) 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 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.

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 Nukleinsäureanaloge möglich.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 9. Januar 2017, eingegangen am 9. Januar 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. März 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. März 2017 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 14. Dezember 2017 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 20. März 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 16. Februar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ixekizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. Februar 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ixekizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Mai 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Juli 2018 statt.

Mit Schreiben vom 9. Juli 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. Juli 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 7. August 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	14. März 2018	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2018	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Juli 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Juli 2018 31. Juli 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. August 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken