

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 Tildrakizumab

Vom 2. Mai 2019

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 Tildrakizumab (Ilumetri®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	8
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
	2.4 Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14

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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tildrakizumab ist der 15. November 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. November 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2019 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 Tildrakizumab 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 Tildrakizumab 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 Tildrakizumab (Ilumetri®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen.
 - Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab

- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
 - Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab 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.

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.

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

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. Patientenpopulation a)

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, sind grundsätzlich die Biologika Adalimumab, Brodalumab, Certolizumab Pegol, Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab zugelassen.

Patientenpopulation b)

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, sind grundsätzlich die *TNF-alpha-Inhibitoren* Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die *Interleukin-Antagonisten* Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab, der *Phosphodiesterase-Inhibitor* Apremilast sowie der Wirkstoff Dimethylfumarat zugelassen.

- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen keine nicht-medikamentösen Therapien in Betracht.

- 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.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dimethylfumarat vom 16. März 2018.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Guselkumab vom 17. Mai 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.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das zu bewertende Anwendungsgebiet in zwei Patientengruppen unterteilt: Patientengruppe a) umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen

systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen. Patientengruppe b) umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jeweils auf Basis einer direkt vergleichenden Studie wurde gezeigt, dass eine Biologika-Therapie mit den *Interleukin-Inhibitoren* Guselkumab, Ixekizumab oder Secukinumab bezüglich des therapierelevanten Nutzens einer Therapie mit Fumarsäureestern deutlich überlegen ist. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden die drei genannten Biologika im Teilanwendungsgebiet der systemischen First-Line-Therapie jeweils mit einem Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich bewertet. Auf Basis dieser bewerteten Studien kann nicht mehr abgeleitet werden, dass für Patienten ohne bisherige systemische Therapie eine medikamentöse Intervention mit Fumarsäureestern als gleichermaßen zweckmäßig mit einer Behandlung mit Biologika eingestuft werden kann. Aus diesen Studienergebnissen sowie der zwischenzeitlich etablierten Versorgungspraxis und den Stellungnahmen der klinischen Fachgesellschaften zeigt sich, dass die konventionellen und die biologischen Therapien unterschiedliche Patientenkollektive adressieren. In Anlehnung an die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis² wird daher differenziert zwischen Patienten, bei denen die systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird und Patienten, bei denen konventionelle First-Line-Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, weshalb die systemische First-Line-Therapie nicht mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird. Derzeit sind als nicht konventionelle Wirkstoffe in dieser Therapielinie ausschließlich Biologika zugelassen. Da für die Behandlung mit dem *Interleukin-23-Antagonisten* Tildrakizumab in der systemischen First-Line-Therapie nur jene Patienten infrage kommen, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie keine konventionelle Therapie, sondern die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist, sind nur diese Patienten von der Zielpopulation (entsprechend der Patientenpopulation a) umfasst.

Im Umkehrschluss entsprechen Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine Behandlung mit einem konventionellen Wirkstoff (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) angezeigt ist, nicht der Zielpopulation eines Biologikums. Demzufolge stellen diese Patienten keine geeignete Vergleichsgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab dar.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung für Tildrakizumab vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten für Patientenpopulation a) und b) beziehen sich jeweils auf einen Vergleich gegenüber einem Wirkstoff, der weder vor der aktuellen Anpassung noch nach der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von dieser umfasst ist. Der pharmazeutische Unternehmer wurde im August 2018 darüber informiert, dass Fumarsäureester für Patientenpopulation a) nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird. Etanercept war zu keinem Zeitpunkt Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation b).

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

² Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris; Update 2017 [online]. AWMF-Registernr. 013-001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2017. [Zugriff: 10.04.2019]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.

Patientenpopulation a)

Die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis² empfiehlt für Patienten in der systemischen First-Line-Therapie, bei denen konventionelle First-Line-Therapien (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin) keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, die Behandlung mit dem *TNF-alpha-Inhibitor* Adalimumab oder dem *Interleukin-Inhibitor* Secukinumab.

Erst nach Fertigstellung der genannten Leitlinie wurden die Biologika Brodalumab, Guselkumab und Ixekizumab in Deutschland zugelassen, so dass diese in den Empfehlungen nicht berücksichtigt werden konnten.

Die *Interleukin-Inhibitoren* Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Teilanwendungsgebiet der systemischen First-Line-Therapie bewertet. Dabei konnten Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern zeigen. Demzufolge sind die genannten Biologika für Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, als zweckmäßig anzusehen. Somit sind neben Adalimumab und Secukinumab auch Guselkumab und Ixekizumab Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der *Interleukin-Antagonist* Brodalumab konnte hingegen im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V keinen Zusatznutzen gegenüber den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen, sodass dieser nicht als gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternative angesehen wird.

Vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz werden daher für Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, die Biologika Adalimumab, Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Patientenpopulation b)

Patientengruppe b) umfasst Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Dies bezieht sich sowohl auf konventionelle Wirkstoffe als auch auf Biologika.

Gemäß der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis² werden für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Biologika Adalimumab, Infliximab, Secukinumab und Ustekinumab empfohlen. Ebenfalls erwähnt werden die Wirkstoffe Etanercept und Apremilast. Allerdings wird sowohl für Etanercept als auch für Apremilast eine schwächere Empfehlung ausgesprochen. Es zeigt sich für Etanercept anhand der vorliegenden Evidenz eine geringere Wirksamkeit 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. Für den *Phosphodiesterase-Inhibitor* Apremilast konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V kein Zusatznutzen gegenüber den als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Biologika festgestellt werden, weshalb dieser ebenfalls nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.

Die *Interleukin-Antagonisten* Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab erhielten im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die Behandlung von Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, einen Zusatznutzen und sind daher neben Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der Zusatznutzen des *Interleukin-Antagonisten* Brodalumab konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, nicht quantifiziert werden. Somit lässt sich der therapeutische Stellenwert von Brodalumab derzeit noch nicht abschließend beurteilen, weshalb dieses Biologikum nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.

Vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz werden daher für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Biologika Adalimumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

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 Tildrakizumab wie folgt bewertet:

- a) Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer konnte für Patientenpopulation a) keine direktvergleichende Studie von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegen.

Für Tildrakizumab identifizierte der pharmazeutische Unternehmer eine RCT zum Vergleich von Tildrakizumab versus Etanercept und damit Etanercept als möglichen Brückenkomparator. Er konnte jedoch keine geeignete Studie vorlegen, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Etanercept eignet. Somit reichte der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ein.

Stattdessen werden im Dossier Ergebnisse unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Für Tildrakizumab identifizierte der pharmazeutische Unternehmer die beiden Studien *P011* und *P010*, von denen er für eine Teilpopulation jeweils die Studienarme Tildrakizumab in der Dosierung 100 mg heranzieht. Für die Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer von den RCTs *PRIME*, *RHBZ* und *POLARIS* jeweils die Studienarme mit Fumarsäureestern heran. Da Fumarsäureester jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, sind die vorgelegten Daten unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien für die vorliegende Nutzenbewertung von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant.

Insgesamt legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

- b) Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Patientenpopulation b) legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde, aktiv- und placebokontrollierte Studie *P011* vor. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit vorwiegender Plaque-Psoriasis, für die eine Phototherapie oder systemische Therapie infrage kommt. Für die Bewertung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer unter Berücksichtigung der entsprechenden Teilpopulation die beiden Studienarme heran, in denen jeweils Tildrakizumab (100 mg) oder Etanercept eingesetzt wurden. Da Etanercept jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, sind die vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Insgesamt legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ilumetri® mit dem Wirkstoff Tildrakizumab. Tildrakizumab ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen

und

- b) erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Biologika Adalimumab, Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine vergleichenden Daten gegenüber einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens für Tildrakizumab keine geeigneten Daten für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Biologika Adalimumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT *P011* vor, in der Tildrakizumab mit Etanercept verglichen wird. Da der Wirkstoff Etanercept jedoch nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist, liegen keine vergleichenden Daten

gegenüber einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens für Tildrakizumab keine geeigneten Daten für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher 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.

Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst die Patientenpopulation a) nur jene Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen. Patienten hingegen, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie die Behandlung mit einem konventionellen Wirkstoff (z.B. Fumarsäureester) angezeigt ist, sind nicht von der Patientenpopulation a) umfasst. Demzufolge ist bei den angegebenen Patientenzahlen für Patientenpopulation a) von einer deutlichen Überschätzung auszugehen.

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 Ilumetri® (Wirkstoff: Tildrakizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_de.pdf

Bei Patienten, die nach 28 Behandlungswochen kein Ansprechen auf die Therapie mit Tildrakizumab zeigen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. April 2019).

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 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	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tildrakizumab	kontinuierlich; alle 12 Wochen	4,3	1	4,3 ⁵
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Adalimumab	kontinuierlich; alle 2 Wochen	26	1	26
Guselkumab	kontinuierlich, alle 8 Wochen	6,5	1	6,5
Ixekizumab	kontinuierlich; alle 4 Wochen	13	1	13
Secukinumab	kontinuierlich; 1 x monatlich	12	1	12
Patientenpopulation b)				
Adalimumab	kontinuierlich; alle 2 Wochen	26	1	26
Guselkumab	kontinuierlich, alle 8 Wochen	6,5	1	6,5
Infliximab	kontinuierlich; alle 8 Wochen	6,5	1	6,5
Ixekizumab	kontinuierlich; alle 4 Wochen	13	1	13
Secukinumab	kontinuierlich; 1 x monatlich	12	1	12
Ustekinumab	kontinuierlich; alle 12 Wochen	4,3	1	4,3 ⁵

⁵ Angabe hier gerundet. Die weitere Berechnung der Kosten erfolgte mit ungerundetem Wert.

Verbrauch:

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 77 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen.⁶ Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behand- lungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tildrakizumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	4,3	4,3 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26	26 x 40 mg
Guselkumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	6,5	6,5 x 100 mg
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13	13 x 80 mg
Secukinumab	300 mg	300 mg	2 x 150 mg	12	24 x 150 mg
Patientenpopulation b)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26	26 x 40 mg
Guselkumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	6,5	6,5 x 100 mg
Infliximab	385 mg	5 mg/kg KG; 385 mg	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13	13 x 80 mg
Secukinumab	300 mg	300 mg	2 x 150 mg	12	24 x 150 mg
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	4,3	4,3 x 45 mg

⁶ https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am: 14.12.2018)

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tildrakizumab	1 ILO	5.110,75 €	1,77 €	288,60 €	4.820,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Adalimumab	6 ILO	3.354,43 €	1,77 €	188,30 €	3.164,36 €
Guselkumab	2 ILO	6.764,35 €	1,77 €	0,00 €	6.762,58 €
Ixekizumab	3 PEN	4.175,67 €	1,77 €	0,00 €	4.173,90 €
Secukinumab	6 ILO	5.277,83 €	1,77 €	0,00 €	5.276,06 €
Patientenpopulation b)					
Adalimumab	6 ILO	3.354,43 €	1,77 €	188,30 €	3.164,36 €
Guselkumab	2 ILO	6.764,35 €	1,77 €	0,00 €	6.762,58 €
Infliximab ⁷	5 PIK	3.649,77 €	1,77 €	293,10 €	3.354,90 €
Ixekizumab	3 PEN	4.175,67 €	1,77 €	0,00 €	4.173,90 €
Secukinumab	6 ILO	5.277,83 €	1,77 €	0,00 €	5.276,06 €
Ustekinumab	1 ILO	5.110,75 €	1,77 €	288,60 €	4.820,38 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Steuer: 15. April 2019

⁷ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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)). Darüber hinaus ist im Regelfall zur Erkennung der Lungentuberkulose eine Röntgen-Thoraxaufnahme erforderlich. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten bei einer Therapie mit Adalimumab und Infliximab auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁸. 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 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 Ustekinumab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €

⁸ „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 Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁹	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹⁰	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: 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.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 15. Juni 2018, eingegangen am 15. Juni 2018, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. August 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 23. August 2018 statt.

Am 13. November 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tildrakizumab beim G-BA eingereicht.

⁹ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

¹⁰ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. November 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 Tildrakizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. März 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 26. März 2019 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 24. April 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. August 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. März 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. April 2019 17. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken