

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis, ≥ 6 bis < 18 Jahre)

Vom 18. Februar 2021

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 Secukinumab (Cosentyx) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4 Therapiekosten	8
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12

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 Secukinumab (Cosentyx) wurde am 1. Juni 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 31. Juli 2020 hat Cosentyx 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 27. August 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Secukinumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Plaque-Psoriasis, > 6 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 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 Secukinumab 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 vorgetragene 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 Secukinumab 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 Secukinumab (Cosentyx) gemäß Fachinformation

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Adalimumab oder Etanercept 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 Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 grundsätzlich folgende Wirkstoffe für Kinder und Jugendliche zugelassen:
- Ciclosporin
 - Methotrexat
 - die *TNF-alpha-Inhibitoren* Adalimumab und Etanercept
 - die *Interleukin-Inhibitoren* Ustekinumab und Ixekizumab
- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet (Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen) liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- 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.

Zur Behandlung der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, sind in Deutschland die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab und Etanercept (schwere Form der Plaque-Psoriasis) sowie der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab (mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis) zugelassen. Anhand der Evidenz lässt sich kein klinischer Vorteil für einen der drei Wirkstoffe ableiten, der eine Präferenz bei der Bestimmung als zweckmäßige Vergleichstherapie stützen würde.

Dem IL-17A-Inhibitor Ixekizumab wurde erst kürzlich eine Zulassung in der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen erteilt, so dass dieser derzeit in dieser Indikation noch nicht als in der Versorgung etabliert angesehen werden kann.

Die Anwendung des Wirkstoffs Ciclosporin (schwere Form der Plaque-Psoriasis) wird gemäß Zulassung für Kinder unter 16 Jahren nicht empfohlen. Da Ciclosporin somit für einen überwiegenden Patientenanteil der Kinder und Jugendlichen keine Therapieoption darstellt und zudem nicht empfohlen wird, ist Ciclosporin nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Demzufolge werden für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, die Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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 Secukinumab wie folgt bewertet:

Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, liegt ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Secukinumab die Ergebnisse der Studie CAIN457A2310 vorgelegt.

Bei der Studie CAIN457A2310 handelt es sich um eine randomisierte Parallelgruppenstudie, in der Secukinumab in zwei unterschiedlichen Dosierungen mit Etanercept und Placebo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis verglichen wurde. Eine systemische Therapie sollte nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers angezeigt sein, entweder weil die Patientinnen und Patienten auf topische Therapien, systemische Therapien oder Fototherapie nicht ausreichend angesprochen oder weil sie die beiden letztgenannten nicht vertragen hatten. Die Behandlung in den Secukinumab-Armen und im Placeboarm erfolgte zu Beginn über einen Zeitraum von 12 Wochen doppelblind, die Behandlung mit Etanercept war nur für die Erheber der objektiven Endpunkte verblindet. Patienten der Placebo-Gruppe, die am Ende der doppelblinden Studienphase kein Ansprechen gemäß *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) 75 erreicht hatten, wurden randomisiert (geringe Dosis/hohe Dosis) auf Secukinumab umgestellt (sekundäre Secukinumab-Arme). Der Zeitraum für direkt vergleichend erhobene Daten zwischen Secukinumab und Etanercept beträgt somit 52 Wochen (primäre Secukinumab-Arme) bzw. 40 Wochen (sekundäre Secukinumab-Arme). Der Schweregrad der Erkrankung war in der Studie definiert über einen PASI ≥ 20 , einem *Investigator's Global Assessment* (IGA)-Score von 4 und einer betroffenen Körperoberfläche (BSA) von ≥ 10 %. Eine systemische Therapie sollte nach Einschätzung des Prüfers angezeigt sein. Die Gesamtpopulation der Studie umfasste 162 Kinder und Jugendliche, die den vier Studienarmen 1:1:1:1 randomisiert zugewiesen wurden.

Für die Nutzenbewertung werden nur die erhobenen Daten mit der niedrigeren Dosierung von Secukinumab berücksichtigt, da nur diese weitgehend der zugelassenen Dosierung entsprechen.

Die Daten der sekundären Secukinumab-Arme sind mit Unsicherheiten behaftet. Die Behandlungsdauer war 12 Wochen kürzer als im primären Secukinumab-Arm bzw. Etanercept-Arm und die Daten aus der initialen Behandlung mit Placebo gingen ebenfalls in die Auswertung mit ein. Aufgrund potentieller Einflüsse auf die Ergebnisse aller Endpunkte werden die Daten aus den sekundären Secukinumab-Armen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Es wurde weiterhin für die Bewertung des Zusatznutzens vorwiegend die Teilpopulation der Patienten berücksichtigt, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie Etanercept bezogen auf die Vorbehandlung zugelassen ist (Sensitivitätsanalyse C). Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen haben. Die Studienergebnisse der Gesamtpopulation (Hauptanalyse) werden zusätzlich dargestellt. Diese beinhaltet den Vergleich der primären Secukinumab-Behandlungsarme vs. dem Etanercept-Arm. Der Vergleichsarm enthält im Gegensatz zur Sensitivitätsanalyse C alle in die Studie eingeschlossenen mit Etanercept behandelten Patientinnen und Patienten, die gemäß Einschätzung der Prüferin/ des Prüfers für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Es liegen somit vergleichende Daten von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept für einen Zeitraum von 52 Wochen vor. Da jedoch entsprechend der Fachinformation von Etanercept vorgesehen ist, dass Patienten maximal für einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt werden, werden vorrangig die 24-Wochendaten für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Studienergebnisse für den Zeitraum 52 Wochen werden ergänzend dargestellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie CAIN457A2310 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75) herangezogen.

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich zu Woche 24 in beiden Analysen (Sensitivitätsanalyse C und Hauptanalyse) ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Secukinumab gegenüber Etanercept. Auch anhand des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 75 % (PASI 75) bzw. 90 % (PASI 90) zeigt sich in beiden Analysen jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Secukinumab gegenüber Etanercept.

Der Anteil der Patienten in der relevanten Population (Sensitivitätsanalyse C) mit einer Verbesserung des PASI-Scores zu Woche 52 um jeweils 100%, 75 % (PASI 75) bzw. 90 % (PASI 90) zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede von Secukinumab gegenüber Etanercept. Bei den zusätzlich dargestellten Daten verbleibt zu Woche 52 in der Hauptanalyse verbleibt lediglich beim PASI 90 ein statistisch signifikanter Vorteil von Secukinumab.

Lebensqualität

Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)-Response

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie anhand des CDLQI erhoben. Beim CDLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen bis zu einem Alter von 16 Jahren mit dermatologischen Erkrankungen. Für den CDLQI (CDLQI 0 oder 1) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Secukinumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, wurde die Studie CAIN457A2310 vorgelegt.

Für Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis zeigt sich sowohl in der Sensitivitätsanalyse wie in der Hauptanalyse in der Endpunktkategorie Morbidität sowohl in der Remission anhand des PASI 100 als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % zu Woche 24 jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept.

Bei den Endpunktkategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigt sich für Secukinumab gegenüber Etanercept weder ein Vor- noch ein Nachteil.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Secukinumab auf die untersuchten Morbiditätsendpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Studie CAIN457A2310, einer randomisierten Parallelgruppenstudie, die Studie hatte ein offenes Design wobei die Erheber der objektiven Endpunkte verblindet waren.

Ein Teil der eingeschlossenen Patienten konnte für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie Etanercept bezogen auf die Vorbehandlung nicht entsprechend der Zulassung angewendet wurde. Es erfolgte deshalb die Einschränkung auf die Auswertung der Sensitivitätsanalyse C.

Entsprechend der Zulassung von Etanercept sollte bei fehlendem Ansprechen nach 12 Wochen die Therapie abgebrochen werden. Aus den Studiendaten der Studie CAIN457A2310 geht hervor, dass ca. ein Drittel aller Patienten kein PASI75 Ansprechen zu Woche 12 erreicht hat. Dies führt zu einem potenziell hohen Verzerrungspotential, da Patienten möglicherweise weiter mit Etanercept behandelt wurden, anstatt auf eine andere ggf. wirksamere Therapie zu wechseln.

Insgesamt verbleiben Unsicherheiten, ob die untersuchte Studienpopulation umfänglich die Patienten im Anwendungsgebiet adressiert. Es erfolgt eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Secukinumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab vom G-BA bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Secukinumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, wurde die Studie CAIN457A2310 vorgelegt. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich zu Woche 24 sowohl in der Remission anhand des PASI 100 als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90% jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Secukinumab. In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigt sich für Secukinumab gegenüber Etanercept weder ein Vor- noch ein Nachteil.

Somit ergeben sich für Secukinumab bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Plaque-Psoriasis positive Effekte in der Morbidität ohne Nachteile in der Lebensqualität und im Nebenwirkungsprofil.

Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die sich aus den Einschränkungen beim Etanercept-Vergleichsarm ergeben, wird in der Gesamtschau daher ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Etanercept festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Ixekizumab² im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patienten. Die Berechnung der Anzahl ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet und zumindest bei der Obergrenze ist von einer Überschätzung der Patientenzahlen 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 Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Januar 2021):

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

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Februar 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Anwendung von Etanercept zur Behandlung der Plaque-Psoriasis ist laut Fachinformation für 24 Wochen vorgesehen, eine erneute Behandlung mit Etanercept kann jedoch indiziert sein.

² Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. Januar 2021

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab	1 x monatlich	12	1	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	1 x alle 7 Tage	24	1	24
Ustekinumab	1 x alle 84 Tage	4,3	1	4,3

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von 6 < 7-Jährigen: 23,6 kg und von 17 < 18-Jährigen: 67,0 kg).³

Initiale Induktionsschemata bleiben generell 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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Secukinumab	<u>< 50 kg/KG:</u> 75 mg	75 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
	<u>≥ 50 kg/KG:</u> 150 mg - 300 mg	150 mg - 300 mg	1 x 150 mg - 2 x 150 mg		12 x 150 mg - 24 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	20 mg -	20 mg -	1 x 20 mg -	26,1	26,1 x 20 mg -
	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	0,8 mg/kg KG	20 mg -	1 x 25 mg -	24	24 x 25 mg -

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	ab 62,5 kg KG	50 mg	1 x 50 mg	24	24 x 50 mg
Ustekinumab	18,8 mg-45 mg	18,8 mg-45 mg	1 x 45 mg	4,3	4,3 x 45 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Secukinumab 150 mg	1 PIJ	890,58 €	1,77 €	0,00 €	888,81 €
Secukinumab 150 mg	6 PEN	5.173,49 €	1,77 €	0,00 €	5.171,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 20 mg	1 ILO	255,95 €	1,77 €	13,56 €	240,62 €
Adalimumab 40 mg	6 ILO	2.804,66 €	1,77 €	156,90 €	2.645,99 €
Etanercept 25 mg ⁴	24 TRS	4.290,44 €	1,77 €	345,36 €	3.943,31 €
Etanercept 50 mg ⁴	12 ILO	4.231,41 €	1,77 €	340,54 €	3.889,10 €
Ustekinumab 45 mg	1 IFE	5.258,42 €	1,77 €	297,03 €	4.959,62 €
Ustekinumab 45 mg	1 ILO	5.258,42 €	1,77 €	297,03 €	4.959,62 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

⁴ 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 einige der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Etanercept, 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)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Secukinumab nicht erforderlich.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab und Etanercept eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ustekinumab hingegen nicht erforderlich, und fallen zudem bei der Anwendung von Secukinumab als zu bewertendes Arzneimittel ebenfalls regelhaft nicht an. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁵. 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.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sowie hinsichtlich der Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Secukinumab				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab Etanercept Ustekinumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit	1	58,00 €	58,00 €

⁵ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
	Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)			
Adalimumab Etanercept Ustekinumab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,24 €	16,24 €
Adalimumab Etanercept	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁶	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ⁷	1	89,50 €	89,50 €

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Mai 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 27. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Secukinumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. August 2020 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 Secukinumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. November 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 statt.

⁶ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

⁷ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Mit Schreiben vom 12. Januar 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Januar 2021 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 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. Januar 2021 3. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken