

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis- Arthritis))

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	6
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4 Therapiekosten	14
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 Secukinumab (Cosentyx) ist am 1. Juni 2015 in Deutschland in Verkehr gebracht worden. Am 19. November 2015 hat Secukinumab eine Zulassungserweiterung für die Indikation Psoriasis-Arthritis erhalten, welche 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 wurde. Der G-BA hat für Secukinumab in der Indikation Psoriasis-Arthritis eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchgeführt und am 2. Juni 2016 einen Beschluss gefasst.

In seiner Sitzung am 16. Juli 2020 hat der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5 SGB V wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse stattzugeben.

Die Stattgabe des Antrags ist mit der Maßgabe verbunden worden, dass die erneute Nutzenbewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage für erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, durchgeführt wird.

Mit Beschluss vom 16. Juli 2020 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 Verfo am 27 August 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 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 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 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, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.



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

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

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 Indikationsgebiet Psoriasis-Arthritis sind folgende Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen zugelassen:

- steroidale Antirheumatika: Prednisolon, Prednison, Triamcinolon
- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): z.B. Acemetacin
- klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs): Methotrexat, Leflunomid
- biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARDs):
 - o TNF-alpha-Inhibitoren: Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab
 - o Interleukin-Inhibitoren: Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab
 - o das Immunsuppressivum Abatacept
- zielgerichtete synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (tsDMARDs):
 - o JAK-Inhibitoren: Tofacitinib, Upadacitinib
 - o der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Apremilast

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

- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 2. Juni 2016.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ixekizumab vom 16. August 2018.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Tofacitinib vom 21. Februar 2019.
- 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.

Secukinumab ist zugelassen für Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend angesprochen haben. Für diese Patienten stellt eine alleinige Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Glukokortikoiden keine adäquate Therapieoption mehr dar. Auch wenn insbesondere die lokale Injektion von Glukokortikoiden ggf. bei einigen Patienten als Add-on-Therapie zur Anwendung kommt, stellen nichtsteroidale Antirheumatika und 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 auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Für Patienten, die auf eine vorangegangene konventionelle krankheitsmodifizierende antirheumatische (csDMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist eine erstmalige Behandlung mit einem bDMARD angezeigt. Für diese Patienten wird gemäß den aktuellen Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR 2020)² die Therapie mit einem TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), einem Interleukin-17-Inhibitor (Ixekizumab und Secukinumab) oder einem Interleukin-12/23-Inhibitor (Ustekinumab) empfohlen.

Für Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden deshalb die TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), der Interleukin-17-Inhibitor Ixekizumab sowie der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

² Gossec L, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020;79:700-712.

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

Für Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wird der Wechsel auf ein anderes bDMARD (TNF-alpha-Inhibitor, Interleukin-Inhibitor) empfohlen.

Für Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden daher im Rahmen eines Therapiewechsels die TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), sowie der Interleukin-17-Inhibitor Ixekizumab und der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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:

a1) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Der erneuten Nutzenbewertung von Secukinumab lag die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie EXCEED zugrunde, in der Secukinumab gegenüber Adalimumab über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, definiert gemäß der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR), eingeschlossen. Darüber hinaus sollten bei den Patienten mindestens 3 druckschmerzhafte Gelenke bei der Untersuchung von 78 Gelenken und mindestens 3 geschwollene Gelenke bei der Untersuchung von 76 Gelenken vorliegen. Es wurden ausschließlich Patienten mit der Diagnose einer aktiven Plaque-Psoriasis mit ≥ 1 psoriatischen Plaque von ≥ 2 cm Durchmesser, einer Nagelveränderung oder einer dokumentierten Vorgeschichte einer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Die Symptome der Psoriasis-Arthritis sollten seit mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn trotz einer vorherigen Behandlung mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSARs) unzureichend kontrolliert sein. Darüber hinaus sollten die Patienten entweder unzureichend auf eine vorherige csDMARD-Therapie angesprochen oder diese wegen Unverträglichkeit abgebrochen haben. Eine Therapie mit einem biologischen DMARD zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis vor Studienbeginn war hingegen nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 853 Patienten randomisiert einer 52-wöchigen Behandlung mit Secukinumab (300 mg je Gabe; N = 426) oder Adalimumab (40 mg je Gabe; N = 427) jeweils in der Monotherapie zugeteilt. Die Gabe der von der Zulassung ebenfalls umfassten Kombinationstherapie von Secukinumab mit Methotrexat war in der Studie nicht vorgesehen.

In der Studie wurde Secukinumab in einer Dosierung von 300 mg subkutan eingesetzt. Diese Dosierung ist nur für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen oder für Patienten, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen. Somit erfolgte in der Studie EXCEED nur für Patienten, für die diese Voraussetzungen erfüllt waren, eine zulassungskonforme Secukinumab-Gabe. Für alle anderen Patienten beträgt die empfohlene Dosis laut Fachinformation 150 mg als subkutane Injektion. Die Gabe von Adalimumab entsprach der Zulassung.

Während der Studie sollten die Patienten ihre Therapie mit NSARs in einer seit 2 Wochen vor Randomisierung stabilen Dosis fortführen. Auch für Kortikosteroide war eine Gabe in unveränderter Dosierung vorgesehen, wobei jedoch gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers eine Dosisanpassung einer vor Studienbeginn initiierten Kortikosteroidtherapie, sofern medizinisch angezeigt, grundsätzlich möglich war.

Im Anschluss an die 52-wöchige Behandlung wurden die Patienten für 16 Wochen hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen nachbeobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Verbesserung der American-College-of-Rheumatology(ACR)-Kriterien um 20 % (ACR20). Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Relevante Patientenpopulation

Die in der Studie EXCEED eingesetzte Secukinumab-Dosierung von 300 mg subkutan ist nur für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder für Patienten, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen, zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher Auswertungen für die Teilpopulation der Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis vor. Patienten, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen, waren in der Studie nicht eingeschlossen.

Das Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis definiert der pharmazeutische Unternehmer anhand der beiden Kriterien Body Surface Area (BSA) > 10 % und/oder Psoriasis Area and Severity Index (PASI) \geq 10. Insgesamt basiert die Auswertung für Patientenpopulation a1) somit auf 211 (24,7 %) der insgesamt 853 Patienten der Studie EXCEED (Secukinumab-Arm: N = 110; Adalimumab-Arm: N = 101). Für Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis liegen hingegen keine Daten vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie EXCEED traten während des Studienzeitraums keine Todesfälle auf.

Morbidität

Minimale Krankheitsaktivität (MDA)

Für den Endpunkt minimale Krankheitsaktivität (MDA) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hautsymptomatik (PASI 100-Remission, PASI 90- und PASI 75-Response)

Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI zeigt sich sowohl in der Remission der Hautsymptomatik (PASI 100) als auch im PASI 90- und PASI 75-Response jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab.



Für den Endpunkt PASI 100 zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Da die beobachtete Effektmodifikation jedoch nicht abschließend bewertet werden kann, findet diese bei der Bewertung des Zusatznutzens keine Berücksichtigung.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der pharmazeutische Unternehmer hat auf Nachfrage im Nachgang zur mündlichen Anhörung ergänzend Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht, um somit für die aktuelle methodische Diskussion einen datenbasierten Vergleich zwischen den bisher akzeptierten MIDs und der neuen IQWiG 15 %-Responseschwelle für Responderanalysen zu ermöglichen.

Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von $\geq 0,35$ Punkten als klinisch relevante Veränderung beim HAQ-DI anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von $\geq 0,35$ Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus erhoben mit dem HAQ-DI zeigt sich weder für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte (dies entspricht 15 % der Skalenspannweite) noch für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte ein 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.

Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz (Schmerz VAS)

Für den Endpunkt Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz erhoben mittels VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA PASDAS VAS)

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

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den FACIT-Fatigue hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 4 Punkten als klinisch relevante Veränderung anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HDA-QI wird daher auch diese Responderanalyse neben der Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite in der vorliegenden Bewertung herangezogen.

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mit dem FACIT-Fatigue zeigt sich weder für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte (dies entspricht 15 % der Skalenspannweite) noch für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Enthesitis (LEI)

Für den Endpunkt Enthesitis erhoben mit dem LEI zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daktylitis (LDI)

Für den Endpunkt Daktylitis erhoben mit dem LDI zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Anzahl geschwollener Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den SF-36 werden der psychische Summenscore (MCS) und der körperliche Summenscore (PCS) getrennt betrachtet.

Aufgrund des aktuellen methodischen Vorgehens des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.2020) hat der pharmazeutische Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung auch hier auf Anfrage zusätzliche Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite nachgereicht, um für die aktuelle methodische Diskussion einen datenbasierten Vergleich zwischen den bisher akzeptierten MIDs und der neuen IQWiG 15 % Responseschwelle für Responderanalysen zu ermöglichen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite für die normierten Werte der Summenscores (MCS und PCS) auf 2 verschiedenen Wegen bestimmt, die er als „Scale in Practice“ und „Theoretical Scale“ bezeichnet. Nach den Ausführungen des IQWiG wird das als „Scale in Practice“ bezeichnete Vorgehen als methodisch sachgerecht erachtet und daher für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Responseschwellen für die Methode nach „Scale in Practice“ führt zu Responseschwellen von 9,6 Punkten für den MCS und 9,4 Punkten für den PCS.

Es zeigt sich weder für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 9,6$ Punkten beim MCS noch für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 9,4$ Punkten beim PCS ein statistisch signifikanter Vorteil.

Auf Basis des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 5 Punkten zeigt sich für den psychischen Summenscore (MCS) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Eine Relevanzschwelle von ≥ 5 Punkten kann im vorliegenden Fall als hinreichende Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 akzeptiert werden. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den DLQI zeigt sich für den Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich auf Basis aller Ereignisse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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 Phase-III-Studie EXCEED zugrunde, in der Secukinumab gegenüber Adalimumab über einen Zeitraum von 52 Wochen verglichen wurde. Die relevante Patientenpopulation umfasst ausschließlich Patienten, die neben der Psoriasis-Arthritis auch eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen. Für Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis legt der pharmazeutische Unternehmer hingegen keine Daten vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich nach 52 Wochen im Endpunkt Hautsymptomatik ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Für alle weiteren Morbiditätsendpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich im psychischen Summenscore des SF-36 auf Basis einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab gegenüber Adalimumab. Im körperlichen Summenscore des SF-36 sowie anhand der Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 % und anhand des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens DLQI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für eine Behandlung mit Secukinumab im Vergleich zu einer Therapie mit Adalimumab.

Insgesamt zeigt sich somit ein positiver Effekt von geringem Ausmaß für Secukinumab gegenüber Adalimumab bei Psoriasis-Arthritis-Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in der Verbesserung der Hautsymptomatik. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in einer Verbesserung der Lebensqualität anhand des psychischen Summenscore des SF-36 wider. In den Morbiditätsendpunkten, die die Arthritis-Symptomatik abbilden, sowie bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Effekte von Secukinumab werden deshalb als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

In der Gesamtschau lässt sich somit ein geringer Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber einer Behandlung mit Adalimumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis,

die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, und gleichzeitig eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen, ableiten.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie, in der Secukinumab über einen Zeitraum von 52 Wochen gegenüber Adalimumab untersucht wurde. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft. Unsicherheiten zum Umgang mit fehlenden Angaben zu den Variablen, die für die multiple Imputation verwendet wurden, sowie zur Anzahl der tatsächlich beobachteten Responder, konnten anhand der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben ausgeräumt werden. Dadurch ergibt sich insbesondere für die Ergebnisse zum PASI ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

a2) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des bekannten Wirkstoffes Secukinumab.

Das hier auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse erneut bewertete Anwendungsgebiet lautet: Cosentyx, allein oder in



Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

a1) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

a2) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis.

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

Zu Patientenpopulation a1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat, bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT EXCEED vor, in der Secukinumab mit Adalimumab über einen Zeitraum von 52 Wochen verglichen wurde. Die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst ausschließlich Patienten, die neben der Psoriasis-Arthritis auch eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen.

Insgesamt zeigt sich ein positiver Effekt von geringem Ausmaß für Secukinumab gegenüber Adalimumab bei Psoriasis-Arthritis-Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in der Verbesserung der Hautsymptomatik. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in einer Verbesserung der Lebensqualität anhand des psychischen Summenscore des SF-36 wider. In den Endpunkten, die die Arthritis-Symptomatik abbilden, und der Gesamtrate der SUEs oder Abbrüche wegen UEs konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, und gleichzeitig eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen, festgestellt.

Zu Patientenpopulation a2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat, bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Psoriasis-Arthritis-Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zu Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat, bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Angaben sind zum Teil methodisch nicht nachvollziehbar und insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Daher werden den Angaben die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Ixekizumab im Indikationsgebiet Psoriasis-Arthritis aus dem Jahr 2018³ zugrunde gelegt.

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: 9. Dezember 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Secukinumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Psoriasis-Arthritis erfahrene Fachärzte erfolgen.

Bei Patienten, die nach 16 Behandlungswochen nicht auf die Therapie 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.

³ Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Ixekizumab vom 16. August 2018.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (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.

Secukinumab ist allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen. Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beider Patientengruppen können ebenfalls sowohl im Rahmen einer Monotherapie als auch in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. 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	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab	1 x monatlich	12	1	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) und b)				
Adalimumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Certolizumab Pegol	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Golimumab	1 x monatlich	12	1	12
Infliximab	1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Ixekizumab	1 x alle 28 Tage	13	1	13
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: 77,0 kg).⁴

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/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Secukinumab	150 mg - 300 mg	150 mg - 300 mg	1 x 150 mg - 2 x 150 mg	12	12 x 150 mg - 24 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Certolizumab Pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Infliximab	5mg/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
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	4,3	4,3 x 45 mg

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Secukinumab	6 PEN	5.173,49 €	1,77 €	0,00 €	5.171,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	6 ILO	2.804,66 €	1,77 €	156,90 €	2.645,99 €
Certolizumab Pegol	6 ILO	4.827,84 €	1,77 €	272,44 €	4.553,63 €
Etanercept ⁵	12 ILO	4.231,41 €	1,77 €	340,54 €	3.889,10 €
Golimumab	3 IFE	5.559,73 €	1,77 €	314,24 €	5.243,72 €
Infliximab ⁵	5 PIK	3.490,29 €	1,77 €	280,08 €	3.208,44 €
Ixekizumab	3 IFE	4.175,73 €	1,77 €	0,00 €	4.173,96 €
Ustekinumab	1 ILO	5.258,42 €	1,77 €	297,03 €	4.959,62 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigen; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

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.

⁵ Festbetrag

Für einige der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, 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)) 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 bei einer Therapie mit Adalimumab oder Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab 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 erforderlich⁶. 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. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Secukinumab nicht erforderlich.

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 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 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,24 €	16,24 €

⁶ „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
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁷	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ⁸	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung 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.

⁷ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

⁸ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

4. Verfahrensablauf

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

Mit Schreiben vom 2. Juni 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gestellt, dem der G-BA mit Beschluss vom 16. Juli 2020 stattgegeben hat.

Anlässlich einer Überprüfung des Therapiestandards im Indikationsgebiet Psoriasis-Arthritis hat der Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 7. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 27. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Secukinumab beim G-BA eingereicht.

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

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
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. 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