

# 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 – Guselkumab

Vom 17. Mai 2018

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Guselkumab (Tremfya®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	18
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	18
2.4 Therapiekosten .....	18
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>25</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>25</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Guselkumab ist der 1. Dezember 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 21. November 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Guselkumab 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Guselkumab 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 Guselkumab (Tremfya®) gemäß Fachinformation**

Tremfya wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### Patientenpopulation A

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (NB<sup>2</sup>-UV-B oder Photosoletherapie) oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

#### Patientenpopulation B

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA<sup>3</sup> (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

---

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

<sup>2</sup> Schmalband-UVB (311 nm)

<sup>3</sup> Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten, die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.

#### 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 dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. A) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, sind grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Adalimumab, Ciclosporin, Dimethylfumarat, Fumarsäureester, Guselkumab, Ixekizumab, Methotrexat, Secukinumab und Brodalumab zugelassen.
- B) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, sind grundsätzlich die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab, der IL-17-Rezeptor-Antagonist Brodalumab, der PDE-Antagonist Apremilast, sowie der Wirkstoff Dimethylfumarat zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie geeignet sind, die phototherapeutischen Verfahren NB-UV-B-Bestrahlungen und Photosoletherapie in Betracht.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss zur Balneophototherapie vom 13. März 2008.
  - 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.

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

A) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, liegt beurteilbare Evidenz für die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassenen Wirkstoffe Acitretin, Adalimumab, Ciclosporin, Fumarsäureester, Dimethylfumarat, Ixekizumab, Methotrexat, Secukinumab, Brodalumab, sowie für Verfahren der Phototherapie vor. Es wird vorausgesetzt, dass Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische Verfahren<sup>4</sup> in Form der Photosoletherapie bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer klinischen Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht.

Acitretin zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Therapieoptionen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Empfehlungen aus den Leitlinien sehen übereinstimmend den Einsatz der Biologika erst nach Versagen einer systemischen Nicht-Biologika-Therapie vor, weshalb sowohl der TNF-alpha-Inhibitor Adalimumab als auch der Interleukin-17-Antagonist Ixekizumab nach Bewertung des derzeitigen anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in der systemischen Firstline-Therapie benannt werden. Der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab hingegen erhielt im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 17. August 2017) im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis einer vergleichenden Studie in dieser Therapiesituation einen Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich. Zudem ist Secukinumab seit Juni 2015 auf

---

<sup>4</sup> Sowohl für die Durchführung der Balneophototherapie als auch der oralen PUVA-Therapie ist die Anwendung eines Psoralen-Derivates erforderlich. Seit 15. September 2017 sind jedoch alle Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Methoxsalen in Deutschland außer Vertrieb gemeldet. Da derzeit keine weiteren Psoralen-Derivate auf dem deutschen Markt erhältlich sind, stehen die Bade-PUVA und die orale PUVA-Therapie derzeit nicht zur Verfügung.

dem deutschen Markt verfügbar, sodass davon auszugehen ist, dass sich dieser Wirkstoff im Versorgungsalltag etabliert und in der Anwendung bewährt hat. Aus diesen Gründen ist auch der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Analog wurde zwar auch der Interleukin-17-Antagonist Ixekizumab im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 17. August 2017) in der vorliegenden Patientenpopulation mit einem Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich bewertet, jedoch wurde der Wirkstoff Ixekizumab erst vor kurzem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen und hat sich daher im Versorgungsalltag noch nicht bewährt. Weiterhin werden auch der Interleukin-17-Rezeptor-Antagonist Brodalumab (im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 1. März 2018) in der vorliegenden Patientenpopulation ohne Zusatznutzen bewertet) sowie der Wirkstoff Dimethylfumarat (im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 16. März 2018) in der vorliegenden Patientenpopulation ohne Zusatznutzen bewertet), die beide erst seit kurzem in der Versorgung zur Verfügung stehen, derzeit als noch nicht etabliert angesehen.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf werden vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat, Phototherapie (NB-UV-B oder Photosoletherapie) sowie Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Methotrexat und Ciclosporin nur zur Behandlung von Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, zugelassen sind und somit nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen sind. Bei der Auswahl der Therapie im Vergleichsarm sind die Komorbiditäten und der Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Patienten sowie ggf. auftretende Nebenwirkungen der Arzneimittel zu berücksichtigen. Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.

- B) Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, zeigt sich anhand der vorliegenden Evidenz für Etanercept hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab ist seit Juni 2015 auf dem deutschen Markt verfügbar und erhielt zudem im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 27. November 2015) für das Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B einen Zusatznutzen, sodass davon auszugehen ist, dass sich Secukinumab im Versorgungsalltag etabliert und in der Anwendung bewährt hat. Der Phosphodiesterase-Hemmer Apremilast ist zwar auch bereits seit Januar 2015 im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, jedoch konnte für diesen Wirkstoff im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V kein Zusatznutzen gegenüber den als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Biologika festgestellt werden (Beschluss vom 6. August 2015). Der seit 2017 für die Plaque-Psoriasis zugelassene Wirkstoff Dimethylfumarat wurde im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 15. März 2018) gegenüber den als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Biologika ohne Zusatznutzen bewertet. Der therapeutische Stellenwert des Interleukin-17-Antagonisten

Ixekizumab (im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 1. März 2018) in der vorliegenden Patientenpopulation mit einem geringen Zusatznutzen bewertet) sowie des erst seit 2017 zugelassenen IL-17-Rezeptor-Antagonisten Brodalumab (im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 1. März 2018) in der vorliegenden Patientenpopulation mit einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen bewertet) lässt sich hingegen derzeit noch nicht abschließend beurteilen, da diese Wirkstoffe erst seit kurzem als Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Demzufolge umfasst vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz die zweckmäßige Vergleichstherapie für die hier zu betrachtende Patientengruppe die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab, Secukinumab sowie Ustekinumab.

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Guselkumab wie folgt bewertet:

#### Patientenpopulation A

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie POLARIS (n=119) mit einer primären Studiendauer von 24 Wochen (Teil 1 der Studie). Dabei handelt es sich um eine zweiarmige, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Guselkumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Studie schloss demnach Patienten ein, die entweder durch vorhergehende topische Therapien unzureichend therapiert worden sind, diese nicht vertragen haben oder aufgrund der Erkrankungsschwere zu Studieneinschluss für eine alleinige topische Therapie nicht (mehr) in Frage kamen. Der Schweregrad der Psoriasis wurde in der Studie definiert über einen Psoriasis Area Severity Index (PASI) >10 oder eine betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area (BSA)) von >10 % und einen Dermatology Life Quality Index (DLQI) von >10.

Die Patienten der POLARIS-Studie wurden 1:1 auf die zwei Studienarme randomisiert. Im Fumarsäureester-Arm (n=59) erhielten fachinformationskonform nach festgelegtem Titrationsschema täglich oral Fumarsäureester, beginnend mit einer niedrigen Dosis und einer Steigerung der Dosis bis zum Erreichen des Therapieziels. Die Patienten im Guselkumab-Arm (n=60) wurden subkutan mit 100 mg Guselkumab in den Wochen 0, 4, 12 und 20 behandelt. Als primärer Endpunkt wurde in POLARIS der PASI 90 erhoben sowie als

sekundäre Endpunkte Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht.

Da Teil 2 der Studie POLARIS, an der ausschließlich Patienten, die in Teil 1 nicht abgebrochen hatten, teilnehmen konnten, zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen war, wird für die vorliegende Nutzenbewertung die vorgelegte Interimsanalyse zu Woche 24 berücksichtigt.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### **Mortalität**

In der Kategorie Mortalität sind bis Behandlungswoche 24 in der Studie POLARIS keine Ereignisse aufgetreten.

#### **Morbidität**

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100) sowie Response (PASI 75 bzw. PASI 90) dargestellt.

#### *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 Bewertung für Patientenpopulation A wurde der PASI als Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 operationalisiert und herangezogen.

#### *Remission (PASI 100)*

Eine Remission (PASI 100) wird als patientenrelevant betrachtet. Zu Woche 24 erreichten 33,5 % der Patienten im Guselkumab-Arm den PASI 100 und damit eine vollständige Remission; im Fumarsäureester-Arm waren es hingegen nur 4,9 %. Bei Betrachtung der medianen Zeit bis zum Erreichen eines PASI 100 liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab vor (HR 10,50 [95%-KI 2,48; 44,56]; p-Wert = 0,001).

Die Remission wurde lediglich zu einem Stichtag erhoben. Eine auf feste Analysezeitpunkte limitierte Operationalisierung kann den fluktuierenden Verlauf dieser Erkrankung allerdings nicht adäquat abbilden. Eine Operationalisierung, die Rückschlüsse über den Zeitverlauf der Symptomlast zuließe, würde dem fluktuierenden Krankheitsverlauf eher entsprechen und könnte zudem umfangreichere Informationen liefern.



### *PASI 75- und PASI 90-Response*

Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Für beide Response-Schwellenwerte (PASI 75 und PASI 90) zeigen sich hinsichtlich der medianen Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75- bzw. 90-Response statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab (PASI 75: HR 7,47 [95 %-KI 3,87; 14,41]; p-Wert < 0,001; PASI 90: HR 4,51 [95 %-KI 2,80; 7,25]; p-Wert < 0,001). Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind somit gleichgerichtet zum PASI 100.

### *Patientenberichtete Symptomatik – erhoben mittels PSSD, Symptomatik Erscheinungsfreiheit Kopfhaut (ss-IGA 0)*

Sowohl die patientenberichtete Symptomatik mittels Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD) als auch das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis auf der Kopfhaut wurden in der Studie POLARIS erfasst; zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung wurden jedoch weder zur patientenrelevanten Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0), noch zur patientenrelevanten Psoriasis-Symptomatik Auswertungen vorgelegt. Die im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten hätten schon mit Einreichung des Dossiers vorgelegt werden können; diese werden daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

## **Lebensqualität**

### *Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response*

Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Aus den Analysen zur medianen Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 lässt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester ableiten (133 Tage im Guselkumab-Arm vs. 173 Tage im Fumarsäureester-Arm; HR 3,29 [95 %-KI 1,75; 6,16], p-Wert < 0,001). Die Analysen zum Anteil der Patienten, die zu Woche 24 einen DLQI von 0 oder 1 erreichten, zeigen einen gleichgerichteten Vorteil ähnlicher Effektgröße zugunsten von Guselkumab (67 % im Guselkumab -Arm vs. 28 % im Fumarsäureester-Arm).

### *Health Survey Short Form 36 (SF-36)*

Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des SF-36, jeweils zur mittleren Veränderung des

Summenscores mit mittels multipler Imputation (MI) ersetzter Werte, herangezogen. Responderanalysen wurden nicht vorgelegt.

#### *SF-36 körperlicher Summenscore*

Die Auswertungen zur mittleren Veränderung des körperlichen Summenscores des SF-36 von Studienbeginn zu Behandlungswoche 24 zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil von Guselkumab gegenüber der Vergleichsintervention Fumarsäureester (MD 4,80 [2,09; 7,52]; p-Wert < 0,001). Das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 (SMD: 0,63 [0,26; 1,00]), so dass der Vorteil von Guselkumab bezüglich einer Verbesserung im körperlichen Summenscore gegenüber Fumarsäureester als klinisch relevant zu betrachten ist.

#### *SF-36 psychischer Summenscore*

Aus den Auswertungen zur mittleren Veränderung des psychischen Summenscores des SF-36 von Studienbeginn zu Woche 24 lässt sich, abweichend von den Ergebnissen zum körperlichen Summenscores des SF-36, kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten eines der beiden Therapieregime ableiten.

### **Nebenwirkungen**

#### *SUE*

Für den patientenrelevanten Endpunkt SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Guselkumab gegenüber der Vergleichsintervention in der Studie POLARIS.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Abbruch wegen UE“ ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester (0 % im Guselkumab-Arm vs. 28 % im Fumarsäureester-Arm (RR 0,03 [95 %-KI 0,00; 0,48], p-Wert < 0,001).

#### *Spezifische UE*

Für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für weitere spezifische UE - für die Endpunkte „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie für „Hitzegefühl“ - zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester.

### **Gesamtbewertung für Patientenpopulation A**

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zeigt sich in den Endpunktkategorien Remission sowohl anhand des PASI 100, als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % ein beträchtlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls deutliche positive Effekte, die einen Vorteil von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester belegen. In der Kategorie

Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester neben der Betrachtung des Sicherheitsendpunkts „Abbruch wegen UE“ auch für die spezifische UEs „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie für „Hitzegefühl“.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Guselkumab auf die untersuchten Morbiditäts-Endpunkte, auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie auf das Nebenwirkungsprofil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation A

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer Gesamtmortalität als hoch eingestuft. Im Rahmen der randomisierten, offenen Studie erfolgte ausschließlich die Endpunkterhebung des PASI durch einen verblindeten Prüfarzt. Die Erhebung von patientenrelevanten, subjektiv erhobenen Endpunkten erfolgte nicht verblindet: dies betrifft insbesondere die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1), SF-36 und Nebenwirkungen (außer SUE) zu.

In der zugrundeliegenden Studie sind die Effekte zugunsten von Guselkumab sowohl im PASI 75, 90 und 100 als auch im DLQI und SF-36 PCS sehr groß, sodass sich im Bereich der Morbidität und der Lebensqualität eine deutliche Besserung zeigt. Ebenso verhält es sich in der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen: eine Verringerung von Abbrüchen wegen UE sowie von UEs im Endpunkt „Hitzegefühl“ wird trotz hohem Verzerrungspotential auf Endpunktebene aufgrund der Größe der Effekte als geringerer Schaden von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester eingeschätzt. Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch angesehen, weil nicht davon ausgegangen wird, dass die Beobachtung derart großer Effekte allein auf die Verzerrungsaspekte zurückzuführen ist.

Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

#### Patientenpopulation B

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, liegt für Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung für Patientenpopulation B sind die beiden doppelblinden, randomisierten Studien VOYAGE1 und VOYAGE2 sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24.

Bei den Studien VOYAGE1 und VOYAGE2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien mit Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine

systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. In den relevanten Studienarmen wurde Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab untersucht.

Das Design beider Studien umfasste eine je 4-wöchige Screeningphase, der sich eine 24- (VOYAGE2) bzw. 48-wöchige (VOYAGE1), verblindete Behandlungsphase anschloss, gefolgt von einer offenen Verlängerungsphase. In die Studie VOYAGE1 wurden insgesamt 837 und in die Studie VOYAGE2 992 Patienten im Zuteilungsverhältnis 2:1:2 (VOYAGE1) beziehungsweise 2:1:1 (VOYAGE2) auf die Studienarme Guselkumab (VOYAGE1: n = 329; VOYAGE2: n = 496), Placebo (VOYAGE1: n = 174; VOYAGE 2: n = 248) und Adalimumab (VOYAGE1: n= 334; VOYAGE2: n = 248) randomisiert. Der Schweregrad der Erkrankung wurde in beiden Studien anhand der Kriterien BSA  $\geq$  10, PASI  $\geq$  12 und Static Physician's Global Assessment (sPGA)  $\geq$  3 definiert. Als primäre Endpunkte erhoben beide Studien den PASI 90 sowie den IGA-Wert von 0 oder 1. Als Sekundäre Endpunkte wurden u.a. Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erfasst. Die Behandlung erfolgte in beiden Studien sowohl im Guselkumab- als auch im Adalimumab-Arm im Wesentlichen entsprechend der jeweiligen Fachinformation.

Sowohl in der VOYAGE1-, als auch in der VOYAGE 2-Studie erfolgte im Anschluss an die Behandlungs- bzw. Rerandomisierungsphase eine offene Verlängerungsphase bis Woche 160. In dieser wurden Patientinnen und Patienten aller Studienarme mit Guselkumab behandelt. Sowohl die Rerandomisierungsphase als auch die offene Verlängerungsphase sind aufgrund des fehlenden Vergleichs zu Adalimumab nicht für die Bewertung relevant und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet. Analog wird auch der Placeboarm nicht herangezogen.

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. Die Einschlusskriterien waren in beiden Studien nicht auf Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung B beschränkt, nämlich diejenigen, bei denen eine systemische Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und Psoralen und Ultraviolett A-Licht [PUVA]) unzureichend angesprochen hat oder unverträglich beziehungsweise kontraindiziert ist. Demnach sind für beide Studien für die Nutzenbewertung jeweils nur Teilpopulationen relevant. Der seitens des pharmazeutischen Unternehmers mit Dossiereinreichung vorgelegte Zuschnitt der relevanten Teilpopulationen schloss alle Patientinnen und Patienten mit einem DLQI  $\leq$  10 zu Studienbeginn aus; auch bestanden Unsicherheiten, ob die vom pU gebildete Teilpopulation bezüglich Vortherapie die durch den G-BA definierte Teilpopulation in Gänze abbildet.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Informationen sowie ein Neuzuschnitt der Patientenpopulation vorgelegt, so dass auf Basis der Diskussion in der mündlichen Anhörung diese neu vorgelegten Auswertungen für die Ableitung des Zusatznutzens für die Patientenpopulation B herangezogen wird.

Für die Studie VOYAGE1 basieren die Ergebnisse auf der Teilpopulation aus 170 Patienten im Guselkumab-Arm sowie 179 Patienten im Adalimumab-Arm, wohingegen aus der Studie VOYAGE2 294 Patienten unter Guselkumab-Behandlung sowie 138 Patienten unter Adalimumab-Therapie für die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

Ergänzend zur metaanalytischen Zusammenfassung der VOYAGE-Studien zu Woche 24 werden für die Nutzenbewertung auch die Woche 48-Daten der Studie VOYAGE1 abgebildet und ergänzend herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### **Mortalität**

In der Kategorie Mortalität sind bis Behandlungswoche 24 bzw. 28 in den Studien VOYAGE1 und 2 keine Ereignisse aufgetreten.

#### **Morbidität**

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100), Response (PASI 75 bzw. PASI 90) sowie anhand der Symptomatik dargestellt.

#### *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*

Für die allgemeinen Ausführungen zum PASI wird auf Population A verwiesen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100, und zum anderen der 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).

#### *Remission (PASI 100)*

Eine Remission (PASI 100) wird als patientenrelevant betrachtet. Zu Woche 24 erreichten im Durchschnitt 45% der Patienten im Guselkumab-Arm den PASI 100 und damit eine vollständige Remission; im Adalimumab-Arm waren es hingegen nur 24 bzw. 28 %. Der Effekt ist sowohl für die Einzelstudien, als auch für die Metaanalyse beider Studien statistisch signifikant zugunsten von Guselkumab (Gesamt-RR 1,70 [95%-KI 1,37; 2,11]; p-Wert < 0,01). Auch bei Betrachtung der medianen Zeit bis zum Erreichen eines PASI 100 liegt sowohl auf Einzelstudien-ebene, als auch auf Basis der Metaanalyse beider Studien zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab vor (Gesamt-HR 1,89 [95%-KI 1,48; 2,42]; p-Wert < 0,01).

Ergänzend lässt sich aus den Woche 48-Daten der Studie VOYAGE1 erkennen, dass die beobachteten positiven Effekte von Guselkumab gegenüber Adalimumab über Woche 24 hinaus in ihrer Größenordnung bis Woche 48 anhalten (RR 1,90 [95%-KI 1,45; 2,49]; p-Wert < 0,001).

#### *PASI 75- und PASI 90-Response*

Auch eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Über den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 75 % (PASI 75) bzw. 90 % (PASI 90) sind sowohl auf Ebene der

Einzelstudien, als auch in der Metaanalyse statistisch signifikante Vorteile für Guselkumab gegenüber Adalimumab abzuleiten (PASI 75: Gesamt-RR 1,23 [95 %-KI 1,15; 1,32]; p-Wert < 0,01; PASI 90: Gesamt-RR 1,35 [95 %-KI 1,22; 1,49]; p-Wert < 0,01). Analog zeigen sich für beide Response-Schwellenwerte (PASI 75 und PASI 90) auch hinsichtlich der medianen Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75- bzw. 90-Response sowohl für die Einzelstudien, als auch für die Metaanalyse zu Woche 24 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab (PASI 75: Gesamt-HR 1,26 [95 %-KI 1,07; 1,49]; p-Wert < 0,01; PASI 90: Gesamt-HR 1,62 [95 %-KI 1,35; 1,95]; p-Wert < 0,01). Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind somit gleichgerichtet zum PASI 100.

Auch für die Analysen des PASI 90 und PASI 75 ist unterstützend anzumerken, dass die PASI-Daten zu Woche 48 aus VOYAGE 1 (PASI 75: HR 1,28 [95 %-KI 1,45; 2,57]; p-Wert < 0,001; PASI 90: HR 1,44 [95 %-KI 1,12; 1,84]; p-Wert < 0,001) die Ergebnisse der Metaanalyse zugunsten von Guselkumab bekräftigen.

#### *Patientenberichtete Symptomatik – erhoben mittels PSSD*

Die patientenberichtete Symptomatik der Plaque-Psoriasis wurde in den VOYAGE-Studien mit Hilfe der Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD) erfasst. Der PSSD ist ein validierter Fragebogen zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Das Instrument besteht aus 11 Komponenten, die die Symptome Juckreiz, Schmerz, Stechen, Brennen und Hautspannung und die Anzeichen Trockenheit der Haut, Rissbildung der Haut, Schuppenbildung, Abschuppung oder Abschälung, Rötung und Blutungen abfragen. Die Komponenten werden anhand einer numerischen Bewertungsskala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmster möglicher Wert) für den Schweregrad erfasst. Die Ergebnisse werden in jeweils einen Gesamtwert für die Symptome (Symptom Score) und für die Anzeichen (Sign Score) der Psoriasis aggregiert, mit einem möglichen Wert zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte für eine schwerere Krankheitsausprägung stehen. Aufgrund der im PSSD abgebildeten relevanten Symptomatik von Psoriasis, deren Beurteilung durch die Patientinnen und Patienten selbst erfolgt, wird der PSSD als patientenrelevant erachtet.

Es werden für die Nutzenbewertung einerseits Analysen zu den Anteilen der Patienten, die einen PSSD Symptom bzw. Sign Score von 0 erreichen (entspricht dem Anteil der Patienten, die zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt keine Symptome/Anzeichen der Psoriasis haben) und andererseits Analysen über die Zeit bis zum Erreichen des PSSD Symptom bzw. Sign Score Werts von 0 herangezogen. Aufgrund eines großen Anteils an ersetzten Werten wurde neben der NRI-Analyse zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse zum PSSD abgebildet.

Zu Woche 24 ergeben sich sowohl auf Ebene der Einzelstudien, als auch für die Metaanalyse beider Studien statistisch signifikante Unterschiede im PSSD Score zugunsten von Guselkumab, die sich zu Woche 24 sowohl über die Auswertungen zu den Anteilen der Patienten mit Symptom- bzw. Sign-Score von 0, als auch über die Zeit bis zum Erreichen eines Sign- bzw. Symptom Scores von 0 zeigen (PSSD Symptom Score: Gesamt-RR (NRI) 1,73 [95 %-KI 1,31; 2,31]; p-Wert < 0,01; PSSD Sign Score: Gesamt-RR (NRI) 2,31 [95 %-KI 1,61; 3,31]; p-Wert < 0,01). Aufgrund des hohen Anteils fehlender

Werte wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt; für beide PSSD Scores zeigen die Sensitivitätsanalysen trotz reduzierter Größenordnung statistisch signifikante Vorteile für Guselkumab gegenüber der Vergleichsintervention mit Adalimumab. Des Weiteren bleibt der statistisch signifikante Vorteil von Guselkumab im PSSD zu Woche 48 (Studie VOYAGE1) erhalten (PSSD Symptom Score: RR (NRI) 1,55 [95 %-KI 1,07; 2,24]; p-Wert = 0,016; PSSD Sign Score: RR (NRI) 1,70 [95 %-KI 1,12; 2,57]; p-Wert = 0,009).

#### *Symptomatik Erscheinungsfreiheit Kopfhaut (ss-IGA 0)*

Das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis im Bereich der Kopfhaut wurde mittels ss-IGA erhoben. Dabei handelt sich um eine standardisierte globale Einschätzung und Bewertung der Schwere der Symptome Rötung, Dicke und Abschuppung der Kopfhautpsoriasis auf einer numerischen Skala von 0 (gar nicht) bis 4 (sehr stark) durch den Prüfarzt. Die Erfassung der Beteiligung im Bereich der Kopfhaut wird als patientenrelevant eingeschätzt, insbesondere die Erscheinungsfreiheit an der Kopfhaut (ss-IGA von 0). Bei anderen Ausprägungen der Skala bleibt die Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch die restlichen Symptome unklar.

Eine Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut erreichten zu Woche 24 in den beiden VOYAGE-Studien 57-61 % der Patienten im Guselkumab-Arm gegenüber 44-51% im Adalimumab-Arm (Gesamt-RR 1,16 [95%-KI 1,05; 1,27]; p-Wert < 0,01). Es zeigt sich auch in der Time-to-Event-Auswertung für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab zu Woche 24 (Gesamt-HR 1,30 [95 %-KI 1,05; 1,60]; p-Wert = 0,02).

In der Studie VOYAGE1 bilden sich die positiven Effekte von Guselkumab zu Woche 48 zwar in den Time-to-Event Auswertungen des ss-IGA nicht länger ab, jedoch zeigt sich zu Woche 48 für den Anteil der Patienten, die eine Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut erreichen, nachwievor ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab (RR 1,30 [95 %-KI 1,11; 1,51]; p-Wert < 0,001).

#### *Symptomatik Erscheinungsfreiheit Hände und Füße (hf-PGA 0)*

Das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis im Bereich der Hände und Füße wurde mittels hf-PGA erhoben. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen werden derzeit nicht berücksichtigt, da zur Beurteilung des Endpunkts zum jetzigen Zeitpunkt keine ausreichenden Informationen vorliegen.

#### *Symptomatik Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)*

Der NAPSI ist ein validiertes Instrument zur Bewertung und Schweregradeinteilung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des NAPSI herangezogen. In beiden Studien erfolgte eine Erhebung der Erscheinungsfreiheit der Nägel mittels des NAPSI. Der Endpunkt wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten erhoben, die Nagelpsoriasis zu Studienbeginn hatten. Zum einen der Anteil an Patienten, die zu Woche 24 einen NAPSI-Score von 0 erreichen und zum anderen die Time-to-Event-Auswertung zur medianen Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI Scores von 0.

Die Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI von 0) wird als patientenrelevant eingeschätzt. Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) zeigt sich weder auf Ebene der VOYAGE-Einzelstudien, noch in der metaanalytischen Auswertung beider Studien und weder für die Auswertung über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem NAPSI 0 noch für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI 0 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Studie VOYAGE1 zeigt sich zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Nachteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab (HR 0,59 [95 %-KI 0,38; 0,92]; p-Wert = 0,019); diesem Effekt stehen jedoch zu Woche 48 nicht-signifikante Unterschiede der Time-to-Event Auswertung zum NAPSI sowie die nicht-signifikanten Ergebnisse der Einzelstudien wie auch der Metaanalyse zu Woche 24 entgegen.

## **Lebensqualität**

### *Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response*

Für die allgemeinen Ausführungen zum DLQI wird auf Population A verwiesen. Aus den Analysen zur medianen Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab zu Woche 24 ableiten, sowohl für die VOYAGE-Einzelstudien, als auch für die Metaanalyse beider Studien (Gesamt-HR 1,44 [95 %-KI 1,16; 1,78], p-Wert < 0,01). Die Analysen zum Anteil der Patienten, die zu Woche 24 einen DLQI von 0 oder 1 erreichten, zeigen analog sowohl für die Einzelstudien, als auch für die Metaanalyse einen gleichgerichteten Vorteil für Guselkumab gegenüber der Behandlung mit Adalimumab (Gesamt-RR 1,47 [95 %-KI 1,25; 1,72], p-Wert < 0,01).

Auch zu Woche 48 bestätigen die Analysen aus VOYAGE1 einen anhaltenden Vorteil ähnlicher Effektgröße zugunsten von Guselkumab: Der Anteil der Patienten, die zu Woche 48 einen DLQI von 0 oder 1 erreichten (61 % im Guselkumab -Arm vs. 45 % im Adalimumab-Arm), ist statistisch signifikant zugunsten von Guselkumab (RR 1,36 [95 %-KI 1,11; 1,66], p-Wert = 0,002).

### *Health Survey Short Form 36 (SF-36)*

In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des SF-36, jeweils zur mittleren Veränderung des Summenscores mit mittels multipler Imputation (MI) ersetzter Werte, herangezogen. Responderanalysen wurden nicht vorgelegt. Dieser Endpunkt wurde im Gegensatz zum DLQI nur in der Studie VOYAGE2 erhoben.

### *SF-36 körperlicher und psychischer Summenscore*

Sowohl die Auswertungen zur mittleren Veränderung des körperlichen Summenscores, als auch die des psychischen Summenscores des SF-36 zeigten von Studienbeginn zu Behandlungswoche 24 einen statistisch signifikanten Vorteil von Guselkumab gegenüber der Vergleichsintervention Adalimumab. Die 95 % Konfidenzintervalle der standardisierten



Mittelwertdifferenzen liegen jedoch weder für den MCS, noch für den PCS vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, so dass der Vorteil von Guselkumab bezüglich einer Verbesserung im SF-36 gegenüber Adalimumab derzeit nicht als klinisch relevant einordnen lässt.

## **Nebenwirkungen**

### *SUE*

Für den patientenrelevanten Endpunkt SUE zeigte sich in beiden Studien zu Woche 28 kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Guselkumab gegenüber der Vergleichsintervention. Auch zu Woche 48 liegen auf Basis der Auswertungen der VOYAGE1-Studie keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

### *Abbruch wegen UE*

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Abbruch wegen UE“ ließen sich zu Woche 28 ebenfalls in beiden Studien weder Vor-, noch Nachteile für Guselkumab gegenüber der Adalimumab ableiten. Auch die Ergebnisse der Studie VOYAGE1 zu Woche 48 zeigen keine signifikanten Unterschiede.

### *Spezifische UE*

Für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich sowohl für die Einzelstudien, als auch für die Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

## Gesamtbewertung für Patientenpopulation B

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, zeigt sich in den Endpunktkategorien Remission sowohl anhand des PASI 100, als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab. Dieser Effekt wird durch weitere statistisch signifikante Effekte zugunsten von Guselkumab in der patientenberichteten Symptomatik ergänzt, die sich sowohl aus den Ergebnissen der NRI-Analyse, als auch auf Basis der (konservativeren) Sensitivitätsanalysen ableiten lassen. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls deutliche positive Effekte, die einen Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab belegen. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich derzeit für Guselkumab gegenüber Adalimumab weder ein Vor- noch ein Nachteil.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Guselkumab auf die untersuchten Morbiditäts-Endpunkte sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Nachteile im Nebenwirkungsprofil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

## Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation B

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien. Aus den Studien war jedoch jeweils nur ein Teil der eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung relevant, die aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der Patientenpopulation B erfüllten.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer der patientenberichteten Symptomatik (Endpunkt PSSD) sowie der Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut ss-IGA als niedrig eingestuft. Für die beiden Endpunkte mit hohem Verzerrungspotential liegen zwar hohe Anteile an ersetzten Werten zu Grunde, jedoch wurde durch zusätzliche Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse für die patientenberichtete Symptomatik (PSSD) gezeigt. Das Verzerrungspotential des Endpunktes ss-IGA kann nicht abschließend beurteilt werden.

Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch angesehen. Insgesamt erfolgt auf Basis zweier randomisierter, doppelblinder und direktvergleichender Studien eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Beleg.

### **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 auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015<sup>5</sup>.

### **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 Tremfya® (Wirkstoff: Guselkumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. April 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/004271/WC500239625.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004271/WC500239625.pdf)

Bei Patienten, die nach 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Guselkumab in Erwägung gezogen werden.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2018).

---

<sup>5</sup> Beschluss vom 27. November 2015 zu Secukinumab.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nichtansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Guselkumab	alle 8 Wochen	kontinuierlich	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A			
Fumarsäureester	1-3 x täglich	kontinuierlich	365
Ciclosporin	2 x täglich	kontinuierlich	365
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Photosoletherapie <sup>6,7</sup>	patientenindividuell unterschiedlich		
NB <sup>2</sup> -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich		
Secukinumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B			
Adalimumab	alle 2 Wochen	kontinuierlich	26
Infliximab	alle 8 Wochen	kontinuierlich	6,5
Ustekinumab	alle 12 Wochen	kontinuierlich	4,3
Secukinumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12

Verbrauch:

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

<sup>6</sup> Der Behandlungsmodus für die Balneophototherapie beträgt gem. § 3 Abs. 1 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung 3-5x pro Woche; die Behandlung ist auf maximal 35 Einzelanwendungen beschränkt; ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Zyklus erfolgen.

<sup>7</sup> Für die Photosoletherapie stehen die synchrone und die asynchrone Anwendung zur Verfügung.

vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zu Grunde gelegt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg<sup>8</sup>, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Guselkumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis beträgt 100 mg und wird als subkutane Injektion in Woche 0 und 4, gefolgt von 100 mg alle 8 Wochen, verabreicht. Die Kosten der Induktionstherapie während der ersten Behandlungswochen werden für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Fumarsäureester können patientenindividuell je nach Therapieansprechen dosiert werden. Demnach können 1 – 6 Tabletten am Tag verteilt als 1 – 3malige Gabe eingenommen werden. Bei dem Verbrauch und den Jahrestherapiekosten wird jeweils eine Spanne angegeben.

Ciclosporin wird körperlsgewichtsabhängig dosiert. Gemäß Fachinformation wird eine Tagesdosis von 2,5 – 5 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Daher ergeben sich eine Tagesdosis von 190,8 – 381,5 mg bei einem angesetzten Körpergewicht von 76,3 kg. Aus diesem Grund wird für den Verbrauch und die Kosten eine Tagesdosis von 200 – 375 mg angesetzt, welche mittels Wirkstärken von 25, 50 und 100 mg erreicht werden.

Die empfohlene Dosis von Methotrexat umfasst eine mögliche Dosierung von 7,5 mg/ Woche bis maximal 30 mg/ Woche. Auch wenn patientenindividuell geringere Dosierungen verwendet werden, so entspricht eine Spanne von 7,5 – 30 mg/ Woche der Zulassung von Methotrexat in dieser Indikation.

Die empfohlene Dosis von Secukinumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis beträgt 300 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2 und 3, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen beginnend ab Woche 4. Jede 300 mg Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht. Die Kosten der Induktionstherapie während der ersten vier Behandlungswochen werden für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

---

<sup>8</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile)]

Die empfohlene Dosierung von Adalimumab beträgt 40 mg subkutan jede zweite Woche. Die Induktionsdosis von 80 mg, welche für die erste Behandlung mit Adalimumab erforderlich ist, wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht Infliximab wird als intravenöse Infusion alle 8 Wochen verabreicht. Die Induktionsphase (Infusionen mit 5 mg/kg Körpergewicht 2 und 6 Wochen nach der ersten Gabe), welche für die Behandlung mit Infliximab erforderlich ist, bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Ustekinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis beträgt 45 mg alle 12 Wochen. Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden. Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ abgestellt wird.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Guselkumab	100 mg	100 mg	6 FS	6,5 FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Fumarsäureester	120 mg	120 – 720 mg/Tag	180 Tab	365 – 2.190 Tab
Ciclosporin	25 – 100 mg	2,5 – 5 mg/kg KG/Tag	100 Kap	730 – 1.825 Kap <sup>9</sup>
Methotrexat	7,5 – 15 mg	7,5 – 30 mg/Woche	30 Tab	52 – 104 Tab
Secukinumab	150 mg	300 mg/Monat	6 FP/FS	24 FP/FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab	40 mg	40 mg	6 FP/FS	26 FP/FS
Infliximab	100 mg	5 mg/kg KG	5 DF	26 DF
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 FS	4,3 FS
Secukinumab	150 mg	300 mg/Monat	6 FP/FS	24 FP/FS

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertigen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; KG: Körpergewicht; Tab: Tabletten

<sup>9</sup> Basierend auf einem Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

## Phototherapie

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Photosoletherapie	Balneophototherapie (GOP 10350) <sup>10</sup>	patienten-individuell	42,40 € <sup>11</sup>	patienten-individuell
NB <sup>2</sup> -UV-B	Sitzung Schmalband-UV-B (GOP 30430)	patienten-individuell	5,86 € <sup>11</sup>	patienten-individuell

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Guselkumab	4.387,74 €	1,77 €	247,31 €	4.138,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Fumarsäureester	511,65 €	1,77 €	27,72 €	482,16 €
Ciclosporin 25 mg <sup>12</sup>	105,85 €	1,77 €	7,50 €	96,58 €
Ciclosporin 50 mg	202,04 €	1,77 €	15,11 €	185,16 €
Ciclosporin 100 mg <sup>12</sup>	395,71 €	1,77 €	30,43 €	363,51 €
Methotrexat 7,5 mg <sup>12</sup>	33,42 €	1,77 €	1,77 €	29,88 €
Methotrexat 15 mg <sup>12</sup>	57,45 €	1,77 €	3,68 €	52,00 €

<sup>10</sup> Die Leistungserbringung ist an die G-BA Vorgaben zur Balneophototherapie gebunden (Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung).

<sup>11</sup> Betrag nur einmal am Behandlungstag.

<sup>12</sup> Festbetrag (Stufe I)

Secukinumab	5277,83 €	1,77 €	0,00 €	5.276,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab	5.231,36 €	1,77 €	295,49 €	4.934,10 €
Infliximab <sup>12</sup>	3649,77 €	1,77 €	293,10 €	3.354,90 €
Ustekinumab	5.021,41 €	1,77 €	283,50 €	4.736,14 €
Secukinumab	5277,83 €	1,77 €	0,00 €	5.276,06 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2018

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der 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)). Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Infliximab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Guselkumab, Secukinumab und Ustekinumab nicht erforderlich.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>13</sup>. 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.

<sup>13</sup> „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](http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab Infliximab Ustekinumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Adalimumab Infliximab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,19 €	16,19 €
Adalimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>14</sup>	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) <sup>15</sup>	1	89,50 €	89,50 €

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

<sup>14</sup> Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

<sup>15</sup> Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.



von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 12. Februar 2016, eingegangen am 16. Februar 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. April 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. April 2016 statt.

Am 21. November 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Guselkumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. November 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Guselkumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Januar 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. April 2018 statt.

Mit Schreiben vom 9. April 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. April 2018 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Mai 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	4. April 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. April 2018 2. Mai 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Mai 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken