

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ixezumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.02.2017 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Es ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in der folgenden Tabelle dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ixezumab

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
A	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind <sup>c</sup>	<b>Fumarsäureester</b> oder Ciclosporin oder <b>Methotrexat</b> oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) <sup>d</sup>
B	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	Adalimumab oder Infliximab oder <b>Ustekinumab</b> <sup>d</sup>

a: Voraussetzung ist, dass nur Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist  
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.  
c: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung B benannten Patienten.  
d: 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.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Zu einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Bezeichnungen für die beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung A: Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind
- Fragestellung B: Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind

Der G-BA hat für Fragestellung A als zweckmäßige Vergleichstherapien Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, Psoralen und Ultraviolet A-Licht [PUVA], Schmalband Ultraviolet B-Licht [NB-UVB]) festgelegt. Der pU folgt diesen Vorgaben und wählt aus den genannten Optionen Fumarsäureester und Methotrexat aus. Auch für die Fragestellung B folgt der pU den Vorgaben des G-BA und wählt aus den genannten Optionen Ustekinumab aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **Ergebnisse für Fragestellung A: Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind**

Für Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind, legt der pU die Studie RHBZ vor. Diese ist grundsätzlich für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet, allerdings können die vom pU präsentierten, auf Auswertungen der Gesamtpopulation beruhenden, Ergebnisse nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab herangezogen werden. Dies wird im Folgenden erläutert.

Die Studie RHBZ ist eine RCT, in die Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen wurden, die zuvor, mit Ausnahme der Phototherapie, noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Studie hat ein offenes, 3-armiges Design. Im Interventionsarm erhielten die Patienten Ixezumab und in den beiden Vergleichsarmen entweder Methotrexat oder Fumarsäureester. Die randomisierte Studienphase betrug 24 Wochen.

In der RHBZ-Studie hatten 40 % der Patienten bereits vor Studieneinschluss eine Phototherapie erhalten. Etwa 14 % der Patienten hatten eine PUVA- und ca. 22 % eine UVB-Behandlung erhalten. Für 6 % der Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie sie erhalten hatten.

Da die Phototherapie zu den systemischen Therapien gezählt wird, war ein Großteil der Patienten bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird aber davon ausgegangen, dass die für die Fragestellung relevanten Patienten noch keine systemische Therapie erhalten hatten.

Diese Einschätzung spiegelt sich in den Tragenden Gründen des G-BA zu Secukinumab wider. Die Indikationen, die Fragestellungen sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen denen zum Wirkstoff Secukinumab. Gemäß den Tragenden Gründen des G-BA zum Beschluss zu Secukinumab umfasst das Anwendungsgebiet zu Fragestellung A Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, bisher mit einer solchen jedoch noch nicht behandelt wurden. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie stellt Phototherapie und andere systemische Therapien, bei Patienten, bei denen eine alleinige topische Therapie nicht ausreicht, als äquivalente Optionen dar. Dies entspricht auch den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie, die die Phototherapie als gleichwertige Therapieoption zu den konventionellen systemischen Therapien aufführt.

In Bezug auf die Patienten im Methotrexat-Arm ist festzuhalten, dass Methotrexat nur für Patienten mit schwersten Formen der Plaque-Psoriasis zugelassen ist. In die RHBZ-Studie wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis eingeschlossen. Aus den vom pU vorgelegten Daten geht nicht hervor, dass Methotrexat für alle diese Patienten eine im Sinne der Zulassung angemessene Behandlung ist.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, liegen keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Ergebnisse für Fragestellung B: Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind**

Für die Nutzenbewertung liegt eine relevante Studie (IXORAS) vor.

***Studienpool und Patientencharakteristika***

Die IXORAS-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie, die derzeit weltweit in 51 Studienzentren durchgeführt wird. Die Studie vergleicht Ixezumab mit Ustekinumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die ein Therapieversagen, eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einer systemischen Therapie (einschließlich Methotrexat, Ciclosporin, Phototherapie) hatten. Als Einschlusskriterium für den Schweregrad der Plaque-Psoriasis wurde ein Psoriasis Area and Severity Index (PASI) von  $\geq 10$  angesetzt.

Insgesamt wurden 302 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Ixezumab (N = 136) oder Ustekinumab (N = 166) zugeteilt. Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Körpergewicht ( $\leq 100$  kg vs.  $> 100$  kg) und Studienzentrum.

Die Behandlung entsprach jeweils den Vorgaben der Fachinformationen.

Der primäre Endpunkt der Studie ist der Anteil an Patienten mit Reduktion des PASI von Baseline zu Woche 12 um 90 % (PASI 90). Sekundäre Endpunkte sind Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu Woche 12.

Die Studie ist noch laufend und die vorliegende Bewertung basiert auf Auswertungen einer geplanten Interimsanalyse zu Woche 24.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit des Gesichts-, Hals-, und Genitalbereichs sowie der Fingernägel liegen keine verwertbaren Daten vor.

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

Bis zur Behandlungswoche 24 trat in der IXORAS-Studie kein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Remission (PASI 100)*

Für den Endpunkt Remission (gemessen anhand des PASI 100) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixezumab. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Dermatology Life Quality Index (DLQI [0 oder 1])*

Hinsichtlich des Anteils an Patienten, die einen DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 erreichten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixezumab im Vergleich mit Ustekinumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab.

### ***Nebenwirkungen***

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschter Ereignisse (SUE), Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Abbruch wegen UE) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (erfasst über die System Organ Class [SOC] des Standardisierten Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ixezumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (erfasst über die SOC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ixezumab. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab.

### **Weitere Endpunkte**

Für die Endpunkte zur Erscheinungsfreiheit in Gesicht, Hals, im Genitalbereich sowie der Fingernägel lagen keine verwertbaren Daten vor.

Für alle übrigen patientenrelevanten Endpunkte (Juckreiz, Hautschmerz, Gesundheitszustand (erfasst über den European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension [EQ-5D]), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erfasst über den 36-Item Short Form Health Survey [SF-36]) ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter sowie relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Somit ergibt sich für keinen dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ixezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend ist für Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind (Fragestellung A) der Zusatznutzen von Ixezumab nicht belegt.

Für Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind (Fragestellung B), verbleiben in der zusammenfassenden Betrachtung positive und negative Effekte für Ixezumab. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es für die Endpunktkategorie Morbidität (Remission [PASI 100]) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich beim Endpunkt DLQI (0 oder 1) ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab. Den positiven Effekten steht ein negativer Effekt in der Kategorie der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen gegenüber. Für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich. Dieser stellt die positiven Effekte von Ixezumab nicht infrage. Zusammenfassend ergibt sich für diese Patientengruppe ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ixezumab.

Tabelle 3: Ixezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind <sup>c</sup>	<b>Fumarsäureester</b> oder Ciclosporin oder <b>Methotrexat</b> oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
B	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	Adalimumab oder Infliximab oder <b>Ustekinumab</b> <sup>d</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: Voraussetzung ist, dass nur Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist  
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.  
c: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung B benannten Patienten.  
d: 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.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.