

IQWiG-Berichte – Nr. 514

**Ixekizumab
(Plaque Psoriasis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-07
Version: 1.0
Stand: 30.05.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ixekizumab (Plaque Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.02.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-07

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Claus Garbe, Universitäts-Hautklinik, Tübingen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Klaus Gossens
- Judith Gibbert
- Wolfram Groß
- Ulrike Lampert
- Miriam Luhn
- Ulrike Seay
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ixezumab, Psoriasis, Nutzenbewertung

Keywords: Ixezumab, Psoriasis, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Fragestellung A: Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
2.4 Fragestellung B: Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind	13
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	13
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	13
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	19
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	20
2.4.2.3 Ergebnisse	21
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	26
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	27
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	28
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	31
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	32
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	33
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	34
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	34
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	34

2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	34
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	35
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	38
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	38
2.6.2.3.2	Studienpool	39
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	39
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	41
2.6.2.4.3	Ergebnisse	41
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	48
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	48
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	48
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	49
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	49
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	49
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	50
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	50
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	50
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	51
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	51
3	Kosten der Therapie	52
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.2).....	52
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	52
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	52
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	52
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.3)	54

3.2.1	Behandlungsdauer	55
3.2.2	Verbrauch	55
3.2.3	Kosten.....	56
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	56
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	57
3.2.6	Versorgungsanteile	57
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	57
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	59
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	59
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	60
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
5	Literatur	65
Anhang A – Charakterisierung der vom pU für Fragestellung A eingeschlossenen Studie (RHBZ)		
69		
Anhang B – Ergebnisse zur Teilpopulation PASI \geq 10 und DLQI $>$ 10 (Fragestellung B)		
72		
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung B)		
74		
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		
76		

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ixekizumab.....	3
Tabelle 3: Ixekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ixekizumab.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab.....	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab.....	15
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab	17
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab	18
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab.....	20
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab	21
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotome Daten) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab.....	22
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab	23
Tabelle 14: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab	27
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ixekizumab vs. Ustekinumab ..	29
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab	31
Tabelle 17: Ixekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
Tabelle 18: Ixekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	59
Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	60
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	61
Tabelle 21: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Fumarsäureester bzw. Methotrexat.....	69
Tabelle 22: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Fumarsäureester bzw. Methotrexat	70
Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Fumarsäureester bzw. Methotrexat.....	71

Tabelle 24: Ergebnisse zur Teilpopulation PASI ≥ 10 und DLQI > 10 (Mortalität, Morbidität; gesundheitsbezogenen Lebensqualität; Nebenwirkungen, dichotome Daten) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Ustekinumab	72
Tabelle 25: Ergebnisse zur Teilpopulation PASI ≥ 10 und DLQI > 10 (Morbidität, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Ustekinumab	73
Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Ustekinumab	74
Tabelle 27: Häufige SUE (PT) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Ustekinumab	75
Tabelle 28: Abbruch wegen UE (PT) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Ustekinumab.....	75

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area under the Curve
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMMRM	Generalised Mixed Models Repeated Measures
HLT	High Level Term
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MD	Mittelwertdifferenz
MID	Minimal important Difference
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Models Repeated Measures
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NB-UVB	Narrowband ultraviolett B (Schmalband Ultraviolett B-Licht [311 nm])
NRS	Numeric Rating Scale
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
Peto-OR	Peto Odds Ratio
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenzen
RR	relatives Risiko
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standard MedDRA Query

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ixekizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.02.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ixekizumab 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 Ixekizumab 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 Ixekizumab

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

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 Ultraviolett A-Licht [PUVA], Schmalband Ultraviolett 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 ≥ 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 (≤ 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 ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind ^c	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) ^d	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 Ustekinumab ^d	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.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab 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 Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ixekizumab

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

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 Ultraviolett A-Licht [PUVA], Schmalband Ultraviolett 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.

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

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ixekizumab (Stand zum 23.12.2016)
- bibliografische Recherche zu Ixekizumab (letzte Suche am 07.12.2016)
- Suche in Studienregistern zu Ixekizumab (letzte Suche am 05.12.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ixekizumab (letzte Suche am 07.03.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

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 Ixekizumab 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 Ixekizumab 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 [3], 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 [4]. Die Indikationen, die Fragestellungen sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen denen zum Wirkstoff

Secukinumab [5]. 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 [4]. Dies entspricht auch den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie, die die Phototherapie als gleichwertige Therapieoption zu den konventionellen systemischen Therapien aufführt [3].

Darüber hinaus zeigte in der RHBZ-Studie ca. die Hälfte der mit Phototherapie vorbehandelten Patienten (20 % der Gesamtpopulation) ein unzureichendes Ansprechen auf diese Therapie. Entsprechend den Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung sind diese Patienten eventuell der Fragestellung B (Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben) zuzuordnen und wären nicht mit der angemessenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab) behandelt worden.

In Bezug auf die Patienten im Methotrexat-Arm ist festzuhalten, dass Methotrexat nur für Patienten mit schwersten Formen der Plaque-Psoriasis zugelassen ist [6]. In die RHBZ-Studie wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis eingeschlossen. Aus den vom pU vorgelegten Daten geht nicht hervor, das Methotrexat für alle diese Patienten eine im Sinne der Zulassung angemessene Behandlung ist.

Zusammenfassend sind die auf Auswertungen der Gesamtpopulation beruhenden Ergebnisse der Studie RHBZ nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab geeignet. Der maßgebliche Grund dafür ist, dass ein Großteil der Patienten mit Phototherapie vorbehandelt war.

Die Studien- sowie Patientencharakteristika der RHBZ-Studie zu Fragestellung A sind in Anhang A dargestellt.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevanten Daten für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ixekizumab (Stand zum 23.12.2016)
- bibliografische Recherche zu Ixekizumab (letzte Suche am 07.12.2016)
- Suche in Studienregistern zu Ixekizumab (letzte Suche am 05.12.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ixekizumab (letzte Suche am 07.03.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie RHBS (IXORAS ^b)	nein	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Bezeichnung genannt.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Ustekinumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
IXORAS	RCT, doppel-blind, parallel	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis (PASI \geq 10), die ein Therapieversagen, eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einer systemischen Therapie (einschließlich Methotrexat, Ciclosporin oder Phototherapie) gehabt haben	Ixezumab (N = 136) Ustekinumab (N = 166)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 35 Tage ▪ Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Induktionsphase bis Woche 12 ▫ Erhaltungsphase: Woche 12 bis 52 ▪ Extensionsphase: Patienten im Ixezumab-Arm können optional weitere 24 Wochen Behandlung erhalten 	51 Studienzentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Ungarn, Vereinigtes Königreich 10/2016–laufend ^b	primär: PASI 90 zu Woche 12 sekundär: Remission (PASI 100), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Interimsanalysen zu Wochen 12 und 24</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
IXORAS	Induktionsphase: Ixekizumab s. c. ▪ Woche 0: 2-mal 80 mg ▪ Woche 2 bis 12: 1-mal 80 mg alle zwei Wochen Placebo für Ustekinumab in Woche 0 und 4 Erhaltungsphase: Ixekizumab s. c. 80 mg ▪ Woche 16 bis 48: alle 4 Wochen Placebo für Ustekinumab in Woche 16, 28 und 40	Induktionsphase: Ustekinumab s. c. ▪ Woche 0 und 4: 45 oder 90 mg (abhängig vom Körpergewicht: ≤ 100 kg = 45 mg, > 100 kg = 90 mg) Placebo für Ixekizumab in Woche 0 und Wochen 2 bis 12 Erhaltungsphase: Ustekinumab s. c. ▪ Wochen 16, 28 und 40: 45 oder 90 mg (abhängig vom Körpergewicht: ≤ 100 kg = 45 mg, > 100 kg = 90 mg) Placebo für Ixekizumab alle 4 Wochen in Wochen 16 bis 48	Erlaubte Begleitbehandlung: ▪ wirkstofffreie topische Behandlungen, Bäder, Shampoos ▪ NSAID, Acetaminophen, Aspirin Verbotene Begleitmedikation: ▪ Wirkstoffhaltige Harnstoff, (> 3 % Salizylsäure oder Kortikosteroide) topische Behandlungen ▪ andere systemische Psoriasis Behandlungen (einschließlich Phototherapie) ▪ Kortikosteroide ▪ Lebendvakzine ▪ BCG-Vakzinierung
BCG: Bacillus Calmette-Guérin; NSAID: nichtsteroidaler Entzündungshemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; vs.: versus			

Die IXORAS-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie, die derzeit weltweit in 51 Studienzentren durchgeführt wird. Die Studie vergleicht Ixekizumab 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 ≥ 10 angesetzt. Dies entspricht der Definition der Leitlinie der Europäischen Zulassungsbehörde für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis [7]. Der Europäischen Konsensus, auf den sich auch die deutsche Leitlinie bezieht, definiert jedoch eine mittelschwere bis schwere Psoriasis als PASI > 10 oder Body Surface Area (BSA) > 10 und Dermatology Life Quality Index (DLQI) > 10 [8] (zur Erläuterung der Parameter siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Schweregraddefinition des pU als hinreichend eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.1). In Anhang B sind ergänzend die Ergebnisse der Patientenpopulation mit einem PASI ≥ 10 und DLQI > 10 dargestellt.

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

Die Behandlung erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema in beiden Studienarmen und entsprach jeweils den Vorgaben der Fachinformationen [9,10].

Der primäre Endpunkt der Studie ist der PASI 90 zu Woche 12. 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.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab

Studie Charakteristika Kategorie	Ixekizumab	Ustekinumab
IXORAS	N = 136	N = 166
Alter [Jahre], MW (SD)	42,7 (12,7)	44,0 (13,3)
Geschlecht [w / m], %	33,8 / 66,2	32,5 / 67,5
Ethnische Zugehörigkeit		
Kaukasier, n (%)	125 (91,9)	157 (94,6)
Andere ^a	11 (8,1) ^b	9 (5,4) ^b
PASI, MW (SD)	19,9 (8,2)	19,8 (9,0)
PASI ≥ 20, n (%)	51 (37,5)	59 (35,5)
Kopfhaut betroffen, n (%)	120 (88,2)	152 (91,6)
Gesicht und Hals betroffen, n (%)	62 (45,6)	87 (52,4)
Fingernägel betroffen, n (%)	84 (61,8)	105 (63,3)
Genitalbereich betroffen, n (%)	41 (30,1)	65 (39,2)
BSA [%], MW (SD)	26,7 (16,5)	27,5 (16,7)
DLQI, MW (SD)	11,1 (7,2)	12,0 (7,3)
Patienten mit DLQI > 10, n (%)	71 (52,2)	85 (51,2)
Zeit seit Erstdiagnose der Psoriasis [Jahre], MW (SD)	17,2 (11,0)	17,8 (12,0)
Anzahl Patienten mit systemischer Vorbehandlung, n (%)		
keine systemische Vortherapie erhalten ^c	9 (6,6)	14 (8,4)
ausschließlich Nichtbiologika	109 (80,1)	127 (76,5)
ausschließlich Biologika	1 (0,7)	0
Biologika und Nichtbiologika	17 (12,5)	25 (15,1)
Therapieabbruch, n (%)	5 (3,7)	8 (4,8)
Studienabbruch, n (%)	2 (1,5)	5 (3,0)
<p>a: die Kategorie „Andere“ setzt sich zusammen aus Patienten afrikanischer oder afroamerikanischer Abstammung, Asiaten sowie Patienten mit mehreren Zugehörigkeiten oder unbekannter Ethnie. b: eigene Berechnung c: Patienten mit Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer systemischen Therapie BSA: betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area); DLQI: Dermatology Life Quality Index; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; PASI: Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Trotz einer geplanten 1:1 Randomisierung enthält der Ustekinumab-Arm der IXORAS-Studie etwa 20 % mehr Patienten als der Ixekizumab-Arm (siehe Abschnitt 2.6.2.4.1). Dessen ungeachtet sind die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinreichend ausgewogen.

Die Patienten waren im Mittel zwischen 43 und 44 Jahre alt. Der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Plaque-Psoriasis lag zum Studieneinschluss 17 bzw. 18 Jahre zurück.

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten hatte einen DLQI > 10. Der PASI lag im Mittel bei etwa 20, wobei etwas mehr als ein Drittel der Patienten einen PASI von ≥ 20 aufwies. Im Mittel war bei den eingeschlossenen Patienten etwa 27 % der Körperoberfläche (BSA) von Plaque-Psoriasis betroffen. Die meisten Patienten – etwa 90 % – zeigten eine Plaque-Psoriasis der Kopfhaut. Fast jeder zweite Patient hatte eine Plaque-Psoriasis im Gesicht und / oder am Hals und etwa 63 % der Patienten zeigte einen psoriatischen Nagelbefall.

Über 90 % der Patienten hatte bereits eine systemische Vortherapie gegen Plaque-Psoriasis erhalten. Aufgrund von Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten hatten 8 % der Patienten keine systemische Vortherapie erhalten können.

Bis zur Behandlungswoche 24 war die Anzahl der Studien- bzw. Therapieabbrüche gering und lag im Mittel jeweils bei ungefähr 2 % bzw. 4 %.

Verzerrungspotenzial

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie IXORAS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die eingeschlossene Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission gemessen über den PASI 100
 - Juckreiz gemessen über eine Numeric Rating Scale (NRS)
 - Erscheinungsfreiheit
 - in Gesicht und am Hals
 - im Genitalbereich
 - der Fingernägel gemessen über den Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)
 - Hautschmerz ermittelt über eine visuelle Analogskala (VAS)
 - Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen über den DLQI sowie den
 - 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UE (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (System Organ Class [SOC])
 - ggf. weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab

Studie	Endpunkte														
	Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^a	Symptomatik (Juckreiz NRS) ^b	Symptomatik (Hautschmerz VAS)	Symptomatik (Gesichts- und Halsbeteiligung) ^c	Symptomatik (Beteiligung des Genitalbereichs) ^c	Symptomatik (Fingernägel [NAPSI]) ^c	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	
IXORAS	ja	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

a: Verbesserung des PASI-Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn
b: erhoben anhand einer numerischen Skala (0 bis 10)
c: betrachtet wird die Erscheinungsfreiheit zu Woche 24 bei Patienten, welche zu Baseline eine Psoriasis an den jeweiligen Körperstellen aufgewiesen haben
d: keine verwertbaren Daten; zu hoher Anteil an Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3)

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions;
H: hoch; N: niedrig; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey;
SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;
VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab

Studie	Studien- ebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^a	Symptomatik (Juckreiz NRS) ^b	Symptomatik (Hautschmerz VAS)	Symptomatik (Gesichts- und Halsbeteiligung) ^c	Symptomatik (Beteiligung des Genitalbereichs) ^c	Symptomatik (Fingernägel [NAPSI]) ^c	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)
IXORAS	N	N	N	N	N	- ^d	- ^d	- ^d	N	N	N	N	N	N	

a: Verbesserung des PASI-Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn
b: erhoben anhand einer numerischen Skala (0 bis 10)
c: betrachtet wird die Erscheinungsfreiheit zu Woche 24 bei Patienten, welche zu Baseline eine Psoriasis an den jeweiligen Körperstellen aufgewiesen haben
d: keine verwertbaren Daten; zu hoher Anteil an Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3)

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte Gesichts- sowie Halsbeteiligung, Beteiligung des Genitalbereichs und Beteiligung der Fingernägel liegen keine verwertbaren Daten vor.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ixekizumab mit Ustekinumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Das Peto Odds Ratio (Peto-OR) bietet in bestimmten Situationen eine gute Approximation des relativen Risikos (siehe Abschnitt 2.6.2.2) [11]. Daher wird in diesen Situationen das Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko berechnet und zur Bewertung verwendet.

Die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 werden in der folgenden Tabelle 12 ergänzend dargestellt, aber aufgrund der Unsicherheit in der Interpretation der Ergebnisse nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Die häufigen UE sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotome Daten) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab		Ustekinumab		Ixekizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
IXORAS					
Mortalität					
Gesamt mortalität	136	0	166	0	n. b.
Morbidität					
Remission (PASI 100) ^c	136	67 (49,3)	166	39 (23,5)	2,10 [1,52; 2,90]; < 0,001
Response (PASI 90) ^d	136	113 (83,1)	166	98 (59,0)	1,41 [1,21; 1,63]; < 0,001
Response (PASI 75) ^d	136	124 (91,2)	166	136 (81,9)	1,11 [1,02; 1,22]; 0,023
Symptomatik					
Erscheinungsfreiheit					
Gesicht und Hals			keine verwertbaren Daten ^e		
Genitalbereich			keine verwertbaren Daten ^e		
Fingernägel ^f			keine verwertbaren Daten ^e		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	136	90 (66,2)	166	88 (53,0)	1,25 [1,04; 1,50]; 0,022
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	135	94 (69,6)	166	125 (75,3)	–
SUE	135	3 (2,2)	166	5 (3,0)	0,74 [0,18; 3,03]; 0,689
Abbruch wegen UE	135	2 (1,5)	166	1 (0,6)	2,43 [0,25; 23,83] ^g ; 0,592
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	135	57 (42,2)	166	87 (52,4)	0,81 [0,63; 1,03] ^h ; 0,081
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	135	26 (19,3)	166	5 (3,0)	6,39 [2,52; 16,20] ^h ; < 0,001
<p>a: Auswertungen ohne Modell aus Vierfeldertafel. Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. Bei Nebenwirkungsendpunkten macht der pU keine Angabe, ob NRI zum Einsatz kam</p> <p>b: eigene Berechnung; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12])</p> <p>c: Verbesserung des PASI-Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn</p> <p>d: ergänzend dargestellt; Endpunkt wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3)</p> <p>e: zu hoher Anteil an Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>f: erhoben mittels NAPSI, Erscheinungsfreiheit bei Erreichen eines NAPSI-Scores von 0</p> <p>g: Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko; eigene Berechnung, siehe Abschnitt 2.6.2.2</p> <p>h: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch)</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab			Ustekinumab			Ixekizumab vs. Ustekinumab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^b (SE)	
IXORAS							
Morbidity							
Symptomatik							
Juckreiz NRS	134	6,3 (2,7)	1,3 (0,2)	165	6,2 (2,6)	1,7 (0,2)	-0,39 [-0,83; 0,04]; 0,075
Hautschmerz VAS	134	42,9 (33,3)	-35,7 (1,3)	165	39,4 (30,8)	-32,8 (1,2)	-2,87 [-5,96; 0,21]; 0,068
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS	133	66,3 (22,2)	15,3 (1,7)	163	67,4 (22,4)	10,8 (1,6)	4,56 [0,45; 8,66]; 0,030 Hedges' g: 0,25 [0,02; 0,48] ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 Summenscores							
PCS	132	47,3 (9,5)	5,5 (0,6)	163	48,4 (9,8)	3,5 (0,5)	1,93 [0,49; 3,37]; 0,009 Hedges' g: 0,31 [0,08; 0,54] ^c
MCS	132	47,1 (11,5)	3,8 (0,8)	163	46,5 (11,9)	3,1 (0,8)	0,71 [-1,32; 2,75]; 0,491
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: MMRM-Auswertung für Änderung Studienende zu Studienbeginn, ohne Ersetzung fehlender Daten c: eigene Berechnung, siehe Abschnitt 2.6.2.2</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; NRS: Numeric Rating Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PCS: Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die in Tabelle 12 und Tabelle 13 dargestellten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Symptomatik: Juckreiz

Für den Symptomendpunkt Juckreiz wird die mittlere Veränderung des Juckreizes auf einer numerischen Skala von Baseline zur Behandlungswoche 24 betrachtet. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU betrachtet zu diesem Endpunkt Responderanalysen einer Teilpopulation und leitet daraus einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

Symptomatik: Hautschmerz (VAS)

Für den Symptomendpunkt Hautschmerz (erfasst über eine VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Symptomatik: Erscheinungsfreiheit Gesicht / Hals, Genitalbereich oder Fingernägel

Für die Symptomendpunkte Erscheinungsfreiheit in Gesicht / Hals, im Genitalbereich oder der Fingernägel (erhoben über den NAPS) liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU zieht für seine Auswertungen jeweils die Teilpopulation der Patienten heran, die zur Baseline eine psoriatische Beteiligung der jeweiligen Körperstellen zeigte. Diese Auswertungen berücksichtigen einen bedeutenden Anteil der randomisierten Patienten nicht und sind daher für die Ableitung des Zusatznutzens ungeeignet (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Es ergibt sich für keinen dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit in Gesicht / Hals oder im Genitalbereich entspricht dies der Einschätzung des pU. Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (erfasst über den NAPSI) leitet der pU einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit ist der Effekt nicht als relevant einzustufen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergibt sich damit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS)

Für den körperlichen Summenscore des SF-36 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit ist der Effekt nicht als relevant einzustufen. Für den Endpunkt körperlicher Summenscore (PCS) ergibt sich damit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf einer Responderanalyse einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

SF-36 – psychischer Summenscore (MCS)

Für den psychischen Summenscore des SF-36 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es für diese Endpunkte keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ixezumab. Damit ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der basierend auf der Auswertung zum Endpunkt „Reaktion an der Injektionsstelle“ zum gleichen Ergebnis kommt.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Region (Westeuropa / Osteuropa / Nordamerika)
- Krankheitsschwere (PASI < 20 / PASI ≥ 20)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal gibt. Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert < 0,05. Ein p-Wert ≥ 0,05 und < 0,2 liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalyse.

Tabelle 14: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab

Studie	Ixekizumab		Ustekinumab		Ixekizumab vs. Ustekinumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
IXORAS						
DLQI (0 oder 1)						
Geschlecht						
Frauen	46	26 (56,52)	54	30 (55,56)	1,02 [0,72; 1,44] ^b	0,923 ^b
Männer	90	64 (71,11)	112	58 (51,79)	1,37 [1,10; 1,71] ^b	0,005 ^b
Gesamt					Interaktion:	0,155 ^c
Alter						
< 65 Jahre	123	84 (68,29)	151	86 (56,95)	1,20 [1,0; 1,44]	0,053
≥ 65 Jahre	6	6 (100)	9	2 (22,22)	3,71 [1,25; 11,08]	0,019
Gesamt					Interaktion:	0,046 ^c
a: eigene Berechnung; Metaanalyse mit zufälligen Effekten						
b: Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.						
c: p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität						
DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; NRI: Non-Responder Imputation; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI (0 oder 1)

Für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht sowie ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen, lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtpopulation.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.2 präsentierte Datenlage ergibt für Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind, jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für die Endpunkte Remission (erhoben über PASI 100) und krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität (ermittelt anhand des DLQI [0 oder 1]). Ein Hinweis auf einen höheren Schaden liegt für das spezifische UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort vor.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ixekizumab vs. Ustekinumab

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator	Ixekizumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission (PASI 100)	49,3 % vs. 23,5 % RR: 2,10 [1,52; 2,90] RR: 0,48 [0,34; 0,66] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ ≤ 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
NRS Juckreiz	1,3 vs. 1,7 MD: -0,39 [-0,83; 0,04] p = 0,075	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hautschmerz VAS	-35,7 vs. -32,8 MD: -2,87 [-5,96; 0,21] p = 0,068	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Erscheinungsfreiheit		
Gesicht und Hals	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Genitalbereich	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fingernägel	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand EQ-5D VAS	15,3 vs. 10,8 MD: 4,56 [0,45; 8,66] p = 0,030 Hedges' g: 0,25 [0,02; 0,48]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 Summenscores		
PCS	5,5 vs. 3,5 MD: 1,93 [0,49; 3,37] p = 0,009 Hedges' g: 0,31 [0,08; 0,54]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
MCS	3,8 vs. 3,1 MD: 0,71 [-1,32; 2,75] p = 0,491	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
DLQI (0 oder 1)	66,2 % vs. 53,0 % RR: 1,25 [1,04; 1,50] RR: 0,80 [0,67; 0,96] ^c p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 < KI ₀ ≤ 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ixekizumab vs. Ustekinumab (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator	Ixekizumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
SUE	2,2 % vs. 3,0 % RR: 0,74 [0,18; 3,03] p = 0,689	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	1,5 % vs. 0,6 % POR: 2,43 [0,25; 23,83] p = 0,592	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	42,2 % vs. 52,4 % RR: 0,81 [0,63; 1,03] p = 0,081	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19,3 % vs. 3,0 % RR: 6,39 [2,52; 16,20]; RR: 0,16 [0,06; 0,40] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o ≤ 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d: Liegt das KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; POR: Peto Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: ■ Remission (PASI 100): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: ■ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität: ■ DLQI (0 oder 1): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	
DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index	

In der zusammenfassenden Betrachtung verbleiben positive Effekte für Ixekizumab in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Auf der Seite der positiven Effekte gibt es für den Endpunkt Remission (PASI 100) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich beim Endpunkt DLQI (0 oder 1) ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ixekizumab 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 Ixekizumab nicht infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

IXORAS-Studie (RHBS)

Eli Lilly and Company. A 52-week multicenter, randomized, blinded, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ixekizumab to ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: study I1F-MC-RHBS; 24-week clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Eli Lilly and Company. A study of ixekizumab (LY2439821) in participants with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-S): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2017 [Zugriff: 13.03.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02561806>.

Eli Lilly and Company. A 52-week multicenter, randomized, blinded, parallel group study comparing the efficacy and safety of ixekizumab to ustekinumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis: protocol I1F-MC-RHBS [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.03.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000892-28.

Eli Lilly and Company. A 52-week multicenter, randomized, blinded, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ixekizumab to ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: study I1F-MC-RHBS(a); clinical protocol [unveröffentlicht]. 2016.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Ixezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind ^c	Fumarsäureester oder Cyclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) ^d	Zusatznutzen nicht belegt
B	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Cyclosporin, 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 Ustekinumab ^d	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

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), ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser beansprucht sowohl für Patienten die für eine systemische Therapie geeignet sind (Fragestellung A), als auch für Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind (Fragestellung B), einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Ixezumab.

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

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A sowie in Modul 3 B (jeweils Abschnitt 3.1) des Dossiers.

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapien für Fragestellung A (Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind) Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie festgelegt. Der pU folgt für Fragestellung A den Vorgaben des G-BA und wählt aus den genannten Optionen Fumarsäureester und Methotrexat aus.

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

Für Fragestellung B (Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind) hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapien Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab festgelegt. Auch für die Fragestellung B folgt der pU den Vorgaben des G-BA und wählt aus den genannten Optionen Ustekinumab aus.

Für beide Fragestellungen wird dem pU bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A sowie Modul 4 B (jeweils Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind, im Vergleich zu Fumarsäureester und Methotrexat.

Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit auf Basis einer RCT mit einer geplanten Mindestlaufzeit von 24 Wochen erfolgen.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird bis auf einen Punkt gefolgt. Als Einschlusskriterium in Bezug auf die Vorbehandlung benennt der pU Patienten, die zuvor keine systemische Therapie, mit Ausnahme einer Phototherapie, erhalten haben.

Wie in Abschnitt 2.3 beschrieben weicht der pU damit von den Einschlusskriterien für die vorliegende Nutzenbewertung ab.

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

Ziel dieser Fragestellung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab im Vergleich zu Ustekinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, aber auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Die Einschlusskriterien des pU umfassen Patienten mit einer Vorbehandlung mit Biologika oder einer konventionellen systemischen Therapie, sowie Patienten, die bisher keine systemische Vorbehandlung erhalten haben, da sie eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber den verfügbaren konventionellen Therapien aufweisen.

Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit auf Basis einer RCT mit einer geplanten Mindestlaufzeit von 24 Wochen erfolgen.

Die festgelegten Einschlusskriterien hinsichtlich Studienpopulation, Intervention Vergleichstherapie, Studientyp sowie Studiendauer sind geeignet, relevante Studien zu identifizieren. Eine Kommentierung der vom pU gewählten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A und in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab zur Fragestellung A (Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind), keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), beschränkt sich im Folgenden die Kommentierung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse, sowie die Kommentierung der Auswertungen auf Fragestellung B (Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind).

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, das Studiendesign der eingeschlossenen RCT gemäß den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements zu beschreiben. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt, welche Merkmale er zur Charakterisierung der Patienten der eingeschlossenen IXORAS-Studie heranzieht. Diese Merkmale sind zur Beschreibung der Population weitgehend ausreichend. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden weitere Angaben zum Ausmaß und zur Lokalisation der Plaque-Psoriasis (Anzahl der Patienten mit Plaque-Psoriasis an Kopfhaut, Gesicht und Hals, auf den Fingernägeln und im Genitalbereich) sowie zu Therapie- und Studienabbrüchen ergänzt.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.5.2) die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, warum diese als patientenrelevant einzustufen sind.

Die abschließende Auswahl der relevanten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.6.2.4.3 erläutert.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Angaben zu verwendeten Modellen, Effektmaßen und Ersetzungsverfahren macht der pU in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2. Sie werden im Folgenden, wo bemerkenswert, kommentiert.

Effektmaße

Für binäre Endpunkte legt der pU, wie in Modul 4 B, Abschnitt 4.2.5.2, beschrieben, Relative Risiken (RR), Odds Ratios (OR) und Risikodifferenzen (RD) vor. Für die Nutzenbewertung werden regelhaft RR herangezogen, mit folgender Abweichung: Das Peto Odds Ratio (Peto-OR) bietet in bestimmten Situationen eine gute Approximation des relativen Risikos. Basierend auf den Untersuchungen von Brockhaus et al. [11] wird das Peto-OR bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) als Schätzer für das relative Risiko verwendet, wenn das beobachtete Peto-OR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation in Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken liegt.

Nach einem in Modul 5 enthaltenen Ausschnitt des SAS-Codes bezüglich logistischer Regression wird vom pU – über die ursprünglich in der logistischen Regression berechneten Schätzungen von RR, Konfidenzintervall und p-Wert hinaus – ein zusätzlicher p-Wert mit einer Adjustierung berechnet. Es ist unklar, welcher dieser beiden p-Werte in den Berechnungsausgaben in Modul 5, und damit auch in Modul 4 B, dargestellt ist. Unterschiede zwischen den vom pU vorgelegten Daten und eigenen Berechnungen der relativen Risiken aus Vierfeldertafeln und unbedingten, exakten p-Werten per CSZ-Methode [12] führen nicht zu qualitativen Unterschieden in der Ableitung des Zusatznutzens. Es ergeben sich also keine Konsequenzen für die Bewertung. Es werden die RR aus den Vierfeldertafeln und die CSZ-p-Werte in dieser Bewertung dargestellt.

Für binäre Endpunkte waren laut statistischem Analyseplan (SAP) für Woche 24 sowohl logistische Regression als auch Generalised-Mixed-Models-Repeated-Measures(GMMRM)-Berechnungen geplant. Es wurden aber nur die Ergebnisse der logistischen Regression vorgelegt. Es ist unklar, wie sehr sich die Ergebnisse und deren Interpretationen zwischen diesen Operationalisierungen unterschieden hätten. Unter anderem wegen der geringen Anzahl an Abbrechern wird für diese Nutzenbewertung jedoch davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der beiden Auswertungsmethoden sich nicht bedeutend unterscheiden würden. Deshalb führt das Fehlen der GMMRM-Ergebnisse in dieser Nutzenbewertung nicht dazu, dass das Verzerrungspotenzial hoch eingeschätzt wird (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2).

Bei Endpunkten, die über Mittelwertdifferenzen (MD) beurteilt werden, werden für diesen Bericht, soweit vorhanden, Ergebnisse aus dem MMRM herangezogen. Im Fall von statistischer Signifikanz wird zur Beurteilung der klinischen Relevanz eine eigene Berechnung einer standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) durchgeführt. Um bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der SMD und der Ausgangsanalyse (MMRM) zu wahren, wurde eine SMD analog zu Hedges' g berechnet, wobei eine „gepoolte Standardabweichung“ unter Einbezug des Standardfehlers der MD aus dem MMRM geschätzt wurde.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.6.2.4.3.

Der pU präsentiert alle relevanten Subgruppenauswertungen, bewertet jedoch nur Subgruppen mit Interaktions-p-Werten von $< 0,05$. Für diese Nutzenbewertung wird insofern davon abgewichen, dass auch relevante Ergebnisse von Subgruppen Eingang finden, für die ein passender Test (auf Interaktion) einen p-Wert $> 0,05$ und $< 0,2$ lieferte.

Die vorgelegten Interaktions-p-Werte stammen aus der logistischen Regression, darüber hinaus ist nicht angegeben, auf welches Maß (OR, RD, RR) sie sich beziehen. Für vorgelegte Interaktions-p-Werte von $< 0,3$ ebenso wie bei Warnmeldungen bezüglich der Hesse-Matrix aus der logistischen Regression, werden in eigenen Berechnungen Interaktions-p-Werte für Vierfeldertafel-Daten geschätzt. Liegen diese eigenen Schätzungen unter 0,2 werden die aus den Vierfeldertafeln berechneten relativen Risiken für die einzelnen Subgruppen dargestellt.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in den Modulen 4 A und 4 B (jeweils Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienlisten des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in den Modulen 4 A und 4 B (jeweils Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

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

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind, umfasst die randomisierte kontrollierte Studie RHBZ die Ixezumab mit Fumarsäureester und Methotrexat vergleicht (siehe Anhang A).

Die vom pU vorgelegte Auswertungen der RHBZ-Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet und werden nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.3).

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

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind, umfasst die randomisierte kontrollierte IXORAS-Studie. Diese Studie vergleicht Ixezumab mit Ustekinumab und ist zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet und wurde, dem pU folgend, für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Das Design und die Studienpopulation der IXORAS-Studie sind in den Abschnitten 2.4.1.1 und 2.4.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

Trotz der geplanten 1:1 Randomisierung sind die Patientenzahlen in den beiden Behandlungsarmen unausgeglichen (N = 136 im Ixezumab-Arm und N = 166) Ustekinumab-Arm) (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Der pU erklärt dies durch eine hohe Anzahl an unvollständigen Randomisierungsblöcken. Diese Erklärung ist akzeptabel und die ungleichen Patientenzahlen in den Behandlungsarmen haben in diesem Fall keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab.

Population

Die IXORAS-Studie schloss Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ein. Des Weiteren hatten die eingeschlossenen Patienten auf eine vorherige systemische Therapie nur unzureichend angesprochen oder kamen für eine solche aufgrund von Kontraindikation oder Unverträglichkeit nicht infrage.

In die Studie wurden Patienten mit einem PASI ≥ 10 eingeschlossen. Dies entspricht den Vorgaben der Leitlinie der Europäischen Zulassungsbehörde zur Studiendurchführung mit Psoriasispatienten, die eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis als BSA $> 10\%$ oder PASI 10 bis 20 [7] definiert. Der DLQI, als weiteres mögliches Kriterium für den Schweregrad einer Plaque-Psoriasis, war kein Einschlusskriterium der Studie IXORAS (zur Erläuterung der Instrumente PASI, BSA und DLQI siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Nach den Empfehlungen des Europäischen Konsensus wird eine mittelschwere bis schwere Psoriasis als PASI > 10 oder BSA $> 10\%$ und DLQI > 10 definiert [8]. Die deutsche S3-Leitlinie folgt dieser Definition weitgehend [3].

Aus der Betrachtung verschiedener Leitlinien und Empfehlungen geht hervor, dass keine einheitliche Schweregrad-Definition einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis existiert [3]. In einem Vergleich europäischer S3-Leitlinien kommen die Autoren zu dem Schluss, dass das verbreitetste Instrument zur Schweregradeinteilung der PASI ist und eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis als PASI > 10 definiert wird [14].

Des Weiteren weisen die deutsche S3-Leitlinie sowie der Europäische Konsensus explizit darauf hin, dass neben der Einschätzung der Schwere von Hauptsymptomen oder Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Einschätzung des Schweregrades weitere Parameter berücksichtigt werden müssen. Bei diesen Parametern handelt es sich um patientenindividuelle Faktoren wie Lokalisation der Erkrankung, Auftreten besonderer Symptome (bspw. Juckreiz), Ansprechen auf gegenwärtige und vorherige Therapien, Krankheitslast, Notwendigkeit stationärer sowie rehabilitativer Maßnahmen in der Vergangenheit, sowie die Notwendigkeit einer kontinuierlichen medizinischen Versorgung und Therapie [3,8]. Der Europäische Konsensus stellt diesbezüglich fest, dass diese zusätzlichen patientenindividuellen Faktoren die Klassifikation einer milden Plaque-Psoriasis

(PASI \leq 10 oder BSA \leq 10 % und DLQI \leq 10) zu einer mittelschweren bis schweren Psoriasis ändern können [8].

Basierend auf den Einschlusskriterien der IXORAS-Studie, den Patientencharakteristika und Vortherapien wird davon ausgegangen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten die für die Fragestellung B relevante Population adäquat abbilden (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Die gesamte Studienpopulation der IXORAS-Studie wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse einer Teilpopulation bestehend aus Patienten mit PASI \geq 10 und DLQI $>$ 10, sind – soweit vorhanden – in Anhang B ergänzend dargestellt. Diese Ergebnisse widersprechen denen der Gesamtpopulation nicht.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der IXORAS-Studie als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Der pU verweist darauf, dass die Diagnose- und Behandlungsempfehlungen der deutschen Leitlinien beim Design der IXORAS-Studie berücksichtigt wurden. Des Weiteren betrage der Anteil kaukasischer Patienten in der Studie 93 % und der deutscher Patienten etwa 22 %. Schließlich sei das Patientenprofil der IXORAS-Studie vergleichbar mit Patienten des deutschen PsoBest Register sowie der deutschen PsoHealth3-Studie [15,16].

Diese Angaben des pU ermöglichen keine Einschätzung, ob die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befindet sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Der pU beurteilt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit niedrig, dem wird zugestimmt.

Auch auf Endpunktebene hält der pU das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte für niedrig. Dieser Einschätzung wird für die Endpunkte mit verwertbaren Daten, für die eine vollständige Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt, weitgehend zugestimmt. Für binäre Endpunkte besteht eine Unklarheit bezüglich ergebnisgesteuerter Berichterstattung. Geplante Analysen per GMMRM (sondern nur MMRM-Analysen für stetige Endpunkte) werden vom pU nicht vorgelegt. Dies führt jedoch nicht zu einem hohen Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 2.6.2.2).

2.6.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Morbidität

- Psoriasis Area Severity Index (PASI): teilweise eingeschlossen
 - Remission (PASI 100): eingeschlossen
 - Response (PASI 90, PASI 75): nicht eingeschlossen, ergänzend dargestellt

Der PASI ist ein Instrument, welches in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Erhebung des Schweregrades der Psoriasis dient [3,17]. Dabei werden die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der psoriatischen Haut jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Symptomwert zwischen 0 (keine Symptome) und 4 (sehr schwere Symptome) bewertet. Zusätzlich ermittelt der Arzt den Anteil der betroffenen Körperoberfläche zur Gesamtkörperfläche. Aus diesen beiden Werten wird der Gesamtscore errechnet, wobei die verschiedenen Körperregionen unterschiedlich gewichtet werden. Der PASI kann Werte zwischen 0 und 72 erreichen. Höhere Werte bedeuten ein schwereres Krankheitsbild.

Der pU präsentiert in seinem Modul 4 B verschiedene Auswertungen des PASI:

- Veränderung des PASI-Scores von Baseline bis Woche 24
- Anteil der Patienten mit PASI 100, PASI 90 und PASI 75 zu Woche 24
- Geschwindigkeit des Ansprechens ermittelt anhand der PASI-Reduktion

PASI 100 ist definiert als ein um 100 % reduzierter PASI-Wert im Vergleich zum Beginn der Therapie und ist gleichbedeutend mit der Abwesenheit äußerlicher Anzeichen von Psoriasis (Remission). PASI 90 und PASI 75 bedeuten eine Reduktion der äußerlichen Anzeichen von Psoriasis um 90 % bzw. 75 %.

Der pU führt aus, dass das Ziel jeder Psoriasis-Therapie, die Abwesenheit von kutanen Symptomen sei. Dieses Ziel sei laut Leitlinie jedoch nicht bei allen Patienten erreichbar [3]. Deswegen sei der PASI 75 ein gültiger Standard für eine erfolgreiche Behandlung.

Wie oben beschrieben, gehen in die Auswertung des PASI Informationen zu Ausmaß und zur Schwere von patientenrelevanten Symptomen an verschiedenen Körperregionen ein [18]. Diese Informationen werden zu einem einzelnen Gesamtscore zusammengefasst. Wenn sich die Symptomatik im Verlaufe einer Therapie verbessert, aber noch Symptome verbleiben, gibt der resultierende PASI-Score deshalb keine Informationen dazu, an welchen Körperregionen diese auftreten. Aufgrund der Anlage des Instrumentes erlauben Auswertungen zur Response (also PASI 90 oder PASI 75) deshalb auch keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patienten sind. Beispielsweise ist es demnach möglich, dass alle verbleibenden Symptome, selbst bei Erreichen eines PASI 90 an

einer für den Patienten sehr belastenden Stelle, etwa im Gesicht, auftreten. Hinsichtlich der Interpretierbarkeit des PASI 90 bzw. PASI 75 besteht somit die Unsicherheit, was diese Symptomverringerungen für die Patienten bedeuten bzw. welche Belastung die verbleibenden Symptome für die Patienten tatsächlich darstellen. Die Europäischen Zulassungsbehörde beschreibt in ihrer Guideline deshalb auch, dass der PASI allein nicht ausreichend ist, den Schweregrad der Psoriasis unter Behandlung zu beurteilen [7]. Bei der Betrachtung des PASI 100 (Remission) besteht diese Unsicherheit in der Interpretation nicht. Für die Nutzenbewertung wird der PASI 100 (Remission) als sicher patientenrelevant eingeschätzt und herangezogen. Die Ergebnisse zum PASI 90 bzw. PASI 75 (Response) werden ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Unabhängig davon zeigen sich bei den Endpunkten PASI 90 und PASI 75 keine vom PASI 100 abweichenden Ergebnisse (siehe Tabelle 12). Die Größe des Effektes wird mit Herabsenken der Schwelle (Verbesserung um 90 % bzw. 75 % statt Verbesserung um 100 %) sogar geringer. Beim PASI 75 kommt hinzu, dass das Ergebnis zwar noch statistisch signifikant ist, vermutlich aufgrund von Deckeneffekten, jedoch im Bereich eines geringfügigen Effektes liegt. Zusammenfassend hätte die Berücksichtigung dieser Endpunkte keine Auswirkungen auf das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung.

Zu den darüber hinaus vorliegenden Auswertungen (mittlere Veränderung des Gesamtscores des PASI von Baseline zur Behandlungswoche 24 sowie Geschwindigkeit des Ansprechens ermittelt anhand der PASI-Reduktion) legt der pU keine Quellen vor, welche die Patientenrelevanz dieser Auswertungen belegen. Sie werden deshalb nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Body Surface Area (BSA): nicht eingeschlossen

Die BSA ist ein Instrument welches in Verbindung mit anderen Instrumenten zu Erhebung des Schweregrades der Psoriasis dient [3]. Dabei ermittelt der Arzt den prozentualen Anteil der von Psoriasis betroffenen Körperoberfläche. Die Größe der Handinnenfläche des Patienten entspricht dabei 1 % der Gesamtkörperoberfläche. Höhere Werte bedeuten demnach einen höheren Anteil psoriatischer Haut an der Gesamtoberfläche.

Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche fließt auch in die Bestimmung des PASI ein und ist daher ausreichend durch dieses Instrument abgebildet. Die BSA wird somit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Juckreiz Numeric Rating Scale (NRS): eingeschlossen

Die Juckreiz NRS ist ein Selbsterhebungsinstrument zu Ermittlung des Juckreizes [19]. Die Erfassung erfolgt mittels einer numerischen Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz).

Der pU zeigt im Dossier Auswertungen zur mittleren Veränderung des NRS-Scores sowie Responderanalysen für eine Verbesserung zu Woche 24. Zu den Responderanalysen zieht der

pU als Schwellenwert für eine Minimal important Difference (MID) eine Verringerung um ≥ 4 Punkte heran [19]. Diese Responderanalysen berücksichtigen nur Patienten, die bereits zur Baseline einen Juckreiz NRS von ≥ 4 aufwiesen. Diese Teilpopulation umfasst etwa 82 % der randomisierten Patienten und bildet somit die Patientenpopulation nicht vollständig ab.

Der Juckreiz wird als patientenrelevant eingestuft. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die mittlere Veränderung des Juckreizes (ermittelt durch eine NRS) von Baseline zur Behandlungswoche 24 herangezogen. Im Unterschied zur Responderanalyse werden in dieser Auswertung alle randomisierten Patienten berücksichtigt. Des Weiteren erfasst diese Operationalisierung, im Gegensatz zur Responderanalyse, nicht nur positive Krankheitsverläufe und erlaubt somit auch Rückschlüsse zu negativen oder neutralen Symptomveränderungen.

- Hautschmerzen VAS: eingeschlossen

Die Hautschmerzen werden mittels einer VAS durch den Patienten erfasst. Die VAS umfasst eine Skala von 0 mm (keine Empfindung bezüglich Schmerzen der Haut) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Empfindung bezüglich Schmerzen der Haut).

Die Erfassung der Hautschmerzen mittels einer VAS wird als patientenrelevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die mittlere Veränderung des VAS-Scores von Baseline zur Behandlungswoche 24 herangezogen.

- Erscheinungsfreiheit von Gesicht / Hals und Genitalbereich: eingeschlossen; mangels verwertbarer Daten nicht herangezogen

Das Vorliegen einer Psoriasis im Gesicht- und Halsbereich oder im Genitalbereich wurde im Zuge der Erhebung der BSA durch den Prüfarzt ermittelt. Dazu beantwortete der Arzt die Frage, ob eine sichtbare Psoriasis in den jeweiligen Körperregionen vorliegt mit „ja“ oder „nein“. Eine Erscheinungsfreiheit lag vor, wenn zur Baseline mit „ja“ und bei der Folgevisite zu Behandlungswoche 24 mit „nein“ geantwortet wurde.

Der pU zeigt im Dossier Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Erscheinungsfreiheit in den jeweiligen Körperregionen zu Behandlungswoche 24. Es gingen nur Patienten in die Auswertung ein, die zu Baseline eine Psoriasis in den jeweiligen Regionen aufwiesen. Diese Operationalisierung berücksichtigt je nach Endpunkt 50 % bis 65 % der randomisierten Population nicht und schließt daher einen bedeutenden Teil der randomisierten Population von der Analyse aus. Darüber hinaus erfasst die vom pU gewählte Operationalisierung (nur Patienten mit Ereignis zu Baseline gehen in die Auswertung ein) lediglich positive oder unveränderte Krankheitsverläufe. Patienten, bei denen diese Symptome im Laufe der Studie neu auftreten, werden jedoch nicht erfasst. Eine Auswertung auf Basis aller randomisierten Patienten wäre daher notwendig (siehe unten „Kommentare zu Ergebnissen“).

Die Erfassung der Beteiligung des Gesichts-, Hals- und Genitalbereichs wird als patientenrelevant eingeschätzt und in die Bewertung eingeschlossen. Aufgrund der vom pU

gewählten Operationalisierung liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor, die alle randomisierten Patienten berücksichtigen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI): eingeschlossen; mangels verwertbarer Daten nicht herangezogen

Der NAPSI ist ein Instrument zur Bewertung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Dabei werden die Läsionen des Nagels und des Nagelbetts eines jeden Nagels getrennt erfasst. Jeder Nagel kann maximal 8 Punkte zur Gesamtpunktzahl (0 bis 4 Punkte jeweils für die Bewertung der Nagelmatrix sowie des Nagelbetts) beitragen [20]. Höhere Werte spiegeln einen stärkeren Befall des Nagels bzw. Nagelbetts wider. Der Wertebereich des NAPSI umfasst daher bei Einschluss der Fuß- und Fingernägel 0 bis 160 Punkte. In der IXORAS-Studie wurden lediglich die Fingernägel bewertet. Der NAPSI-Gesamtscore umfasst daher 0 bis 80 Punkte.

Der pU präsentiert im Dossier Auswertungen zur mittleren Veränderung des Gesamtscore des NAPSI von Baseline zu Behandlungswoche 24 sowie dem Anteil an Patienten, die zu Woche 24 einen NAPSI-Score von 0 und somit Erscheinungsfreiheit erreichten. Für beide Operationalisierungen betrachtet der pU eine Teilpopulation bestehend aus Patienten, die zu Baseline eine Nagelbeteiligung zeigten. Diese Teilpopulation umfasste etwa 63 % der randomisierten Population. Eine derartige Operationalisierung betrachtet daher einen bedeutenden Teil der randomisierten Population nicht und Patienten, bei denen eine Nagelbeteiligung im Studienverlauf neu auftritt, werden nicht erfasst.

Die Erfassung der Nagel-Psoriasis wird als patientenrelevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. Aufgrund der vom pU gewählten Operationalisierung liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor, die alle randomisierten Patienten berücksichtigen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Gesundheitszustand erfasst über den EQ-5D VAS: eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 mm bis 100 mm, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 mm für den schlechtesten und 100 mm für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS wird als patientenrelevant eingestuft. Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Ixezumab die mittlere Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline zur Behandlungswoche 24 herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- 36-Item Short Form Health Survey (SF-36): eingeschlossen

Der SF-36 ist ein generischer, validierter Fragebogen zu Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten. Der Fragebogen beinhaltet 36

Fragen, die zu 8 Domänen zusammengefasst werden. Diese Domänen werden wiederum zum Mental Component Summary (MCS) und Physical Component Summary (PCS) zusammengefasst. Insgesamt kann bei den Domänen- und Summenscores eine Punktzahl von 0 bis 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeuten. Dementsprechend entspricht eine Zunahme des Summenscores einer verbesserten Lebensqualität [21].

Der pU zeigt im Dossier die mittlere Veränderung der Domänen und Summenscores von Baseline zur Behandlungswoche 24 sowie Responderanalysen zu den Summenscores. Im Gegensatz zu den a priori geplanten mittleren Veränderungen sind die Responsekriterien für die Responderanalysen nicht im Studienprotokoll präspezifiziert. Als Schwellenwert für eine MID für die Responderanalysen zieht der pU eine Veränderung von $\geq 2,5$ für den PCS und von ≥ 3 Punkten für den MCS heran. Zur Ableitung dieser Schwellenwerte bezieht sich der pU auf eine Publikation von Ware [21]. In dieser Publikation wird eine Vielzahl an Schwellenwerten für eine MID vorgeschlagen. Eine Begründung, warum er seine Auswertungen auf die vom ihm gewählten MID basiert, liefert der pU jedoch nicht. Die Auswahl der Schwellenwerte für die MID ist somit nicht nachvollziehbar. Die Responderanalysen werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Erfassung gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den SF-36 wird als patientenrelevant eingestuft. Für die Nutzenbewertung werden die mittleren Veränderungen der Summenscores zu Woche 24 herangezogen.

- Dermatology Life Quality Index (DLQI): eingeschlossen

Der DLQI ist ein validiertes Instrument zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Hauterkrankungen. Das Instrument besteht aus 10 Fragen und 6 Domänen, die verschiedene Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfragen [22,23]. Jede Frage wird auf einer Likert-Skala von 0 bis 3 bewertet. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 30 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellen.

Der pU zeigt im Dossier Auswertungen der mittleren Veränderung der Domänen- und des Gesamt-Scores von Baseline zur Behandlungswoche 24. Zusätzlich präsentiert der pU Auswertungen zum Anteil an Patienten die zu Behandlungswoche 24 einen DLQI Gesamtscore von 0 oder 1 (kaum oder nicht mehr beeinträchtigte Lebensqualität) erreichen. Der pU begründet die Wahl dieses Responsekriteriums mit einer Publikation von Hongbo [24], die die Eignung dieser Responseschwelle mittels ankerbasiertem Verfahren nachvollziehbar darstellt.

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spezifisch für Hautkrankheiten durch den DLQI wird als patientenrelevant eingestuft. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen basierend auf dem Responsekriterium Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 zur Behandlungswoche 24 herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- Spezifische UE:
 - Hepatische Ereignisse, Infektionen und Reaktionen an der Injektionsstelle: teilweise eingeschlossen

Der pU zeigt im Dossier eine Auswahl unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse, operationalisiert als Standardisiertes Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) Abfragen (Standardized MedDRA Query [SMQ]), System Organ Class (SOC) oder High Level Term (HLT). Diese umfassen hepatische Ereignisse (SMQ), Infektionen (SOC) sowie Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT). Das Vorgehen wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht übernommen.

Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung erfolgte zum einen anhand der in der IXORAS-Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zum anderen konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UE ausgewählt.

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In die vorliegende Nutzenbewertung wird die Operationalisierung Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ oder „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ des MedDRA zu Woche 24 herangezogen. Letztere deckt auch die vom pU unter dem HLT „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aufgeführten Ereignisse ab.

Kommentare zu Ergebnissen

Einige der vom pU im Dossier verwendeten Symptom-Endpunkte (Endpunkte zur Erscheinungsfreiheit von Gesicht, Hals, Genitalbereich und Nägel) detektieren aufgrund ihrer Operationalisierung lediglich positive Veränderungen der Symptome zu festgesetzten Zeitpunkten. Als Folge werden Patienten, die sich unter Behandlung nicht verändern oder gar verschlechtern sowie Ereignisse, die vor dem festgesetzten Analysezeitpunkt auftreten, von derartigen Operationalisierungen nicht erfasst.

Bei der Plaque-Psoriasis handelt es sich um eine unheilbare chronische Krankheit, die durch akute Krankheitsschübe sowie langfristig durch Therapieresistenzen und Komorbiditäten gekennzeichnet ist. Eine auf positive Veränderung und feste Analysezeitpunkte limitierte Operationalisierung kann den dynamischen Krankheitsverlauf deshalb nicht adäquat abbilden. Eine Operationalisierung, die alle randomisierten Patienten sowie Symptomveränderungen berücksichtigt und zudem Rückschlüsse über den Zeitverlauf der Symptomlast zuließe, würde einem solchen Krankheitsverlauf eher entsprechen und könnte zudem umfangreichere Informationen liefern. Dies wären bspw. Auswertungen auf Basis patientenspezifischer Area under the Curve (AUC) Analysen oder Angaben zur anhaltenden Symptomverbesserung bzw. -verschlechterung.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Vielzahl a priori definierter Subgruppenmerkmale. Von diesem werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Region (Westeuropa / Osteuropa / Nordamerika)
- Schweregrad (PASI < 20 / ≥ 20)

Wo notwendig, wurden die Berechnungen des pU durch eigene Berechnungen ergänzt.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ixezumab herangezogen.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ixezumab herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ixezumab herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise zu Fragestellung A befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die vorgelegten Daten zu Fragestellung A (Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind) sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise zu Fragestellung A wird daher nicht kommentiert.

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

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise zu Fragestellung B befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU ordnet die IXORAS-Studie der Evidenzstufe 1b zu und stuft das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig ein. Die im Dossier dargestellten Endpunkte seien patientenrelevant und ihr Verzerrungspotenzial sei niedrig. Der pU leitet daraus eine hohe Ergebnissicherheit ab.

Bezüglich der Einschätzung der Patientenrelevanz der Endpunkte wird dem pU in Teilen gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie der für die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte wird dem pU folgend als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2).

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

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

Der pU leitet anhand der Gesamtpopulation der RHBZ-Studie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind, gegenüber den beiden zweckmäßigen Vergleichstherapien Fumarsäureester und Methotrexat jeweils einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Dieser Beurteilung wird nicht gefolgt. Die zur Fragestellung A vorgelegten Studiendaten sind nicht geeignet einen Zusatznutzen abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3).

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

Der pU leitet anhand der Daten der IXORAS-Studie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen und bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Er begründet dies maßgeblich mit einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die Endpunkte zum PASI 100, PASI 75 und PASI 50, die er der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome zuordnet. Darüber hinaus beansprucht er für den Endpunkt NAPSI einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die Endpunkte Juckreiz, SF-36 PCS und DLQI jeweils einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle sieht er einen Hinweis auf geringen Schaden durch Ixekizumab.

Der pU zieht die Subgruppenergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Dies begründet der pU mit nicht konsistenten endpunktübergreifenden Ergebnissen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.4.3 dargestellt.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ixekizumab eingesetzt.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ixekizumab herangezogen.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in den Modulen 3 A und 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Plaque-Psoriasis nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Ixezumab „angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen“ [9].

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Fragestellungen.

Fragestellung A

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind.

Fragestellung B

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen signifikanten Bedarf an neuen Arzneimitteln für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, welche ein anhaltend hohes Ansprechen erzielen, ein günstiges Sicherheitsprofil aufweisen sowie Beeinträchtigungen der Lebensqualität reduzieren. Er begründet dies mit einer bestehenden medizinischen Unterversorgung, insbesondere bei schwer erkrankten Patienten, und Limitationen derzeit verfügbarer Therapieoptionen hinsichtlich Anwendung, Therapieansprechen und Verträglichkeit.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU bezieht sich bei der Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für Fragestellung A auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet der Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015 [25]. Für Fragestellung B zieht er den Beschluss des G-BA zu Apremilast im Indikationsgebiet der Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015 [26] heran. Aus dem entsprechenden Nutzendossier zu Secukinumab geht hervor, dass die Herleitung der Zielpopulation für Fragestellung A auf einer beauftragten GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institutes zur Prävalenz der Psoriasis sowie Angaben aus der Literatur zu den

angesetzten Patientenanteilen beruhte [27]. Für Fragestellung B geht aus dem entsprechenden Nutzendossier zu Apremilast hervor, dass die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf Basis einer beauftragten GKV-Routinedatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig GmbH ermittelt wurde [28].

Davon ausgehend legt der pU eine Spanne von 19 800 bis 137 300 GKV-Patienten für Fragestellung A und von 32 400 bis 97 100 GKV-Patienten für Fragestellung B in der Zielpopulation zugrunde.

Der pU führt darüber hinaus eine zusätzliche literaturbasierte Herleitung eigener Zahlen für die Prävalenz und Inzidenz der Plaque-Psoriasis in Deutschland sowie für die Kalkulation der GKV-Patienten in den Fragestellungen A und B auf. Für Fragestellung A liegt die neu kalkulierte Spanne von 20 830 bis 125 400 GKV-Patienten innerhalb der Angaben im G-BA Beschluss zu Secukinumab, für Fragestellung B ergibt sich mit 5 859 bis 45 301 GKV-Patienten eine deutlich niedrigere Spanne als im Beschluss des G-BA zu Apremilast angegeben. Der pU bezieht die Ergebnisse der eigenen Berechnungen jedoch nicht in die Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit ein, ohne dies näher zu begründen. Daher werden diese Berechnungen nicht ausführlich dargestellt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU verweist für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf Beschlüsse des G-BA aus dem Jahr 2015 [25,26]. Folgende kritisch bewertete Aspekte in der Dossierbewertung zu Secukinumab [25] bleiben für Fragestellung A weiterhin zu berücksichtigen:

In den Publikationen [29-32] zur Bestimmung des Anteils der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis sowie des Anteils der Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, stimmt die Schweregradeinteilung nicht mit der Definition in der Versorgungsleitlinie [3] bzw. dem europäischen Konsensus [14] überein, auf die sich der pU in seinem Dossier bezieht. Zudem liegen dem angesetzten Anteil der Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, Daten zur Versorgungssituation systemisch behandelter Patienten aus dem Jahr 2006 zugrunde [32]. Es kommen daher möglicherweise mehr Patienten für eine systemische Therapie mit Ixezumab infrage, als durch den Versorgungsanteil der systemischen Therapie abgebildet. Es ist außerdem davon auszugehen, dass sich die Versorgungssituation in diesem Therapiegebiet insbesondere durch die Biologika stark verändert, sodass sich seit 2006 auch der Anteil der Patienten geändert hat, die systemisch behandelt werden.

Für Fragestellung B ist die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ebenfalls weiterhin mit Unsicherheit behaftet. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass die angesetzte Spanne von 10,57 % bis 28 % für den Anteil der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis eine Diskrepanz zwischen den herangezogenen Quellen (Abrechnungsdaten der GKV und Angaben von befragten Patienten) zeigt [5].

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für beide Fragestellungen in ihrer Größenordnung plausibel, aus den genannten Gründen jedoch weiterhin mit Unsicherheit behaftet.

Die zusätzlich angegebenen eigenen Berechnungen stellt der pU transparent und nachvollziehbar dar. Für Fragestellung A liegen die berechneten Zahlen innerhalb der im Beschluss des G-BA zu Secukinumab [25] angegebenen Spanne. Für Fragestellung B ergeben die errechneten Zahlen zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation eine deutlich niedrigere Spanne im Vergleich zu den Angaben im Beschluss des G-BA zu Apremilast [26]. Die Abweichungen für Fragestellung B ergeben sich zum einen aufgrund einer angesetzten Altersverteilung auf Basis der deutschen Gesamtbevölkerung [33] im Gegensatz zur krankheitsspezifischen Altersverteilung, welche sich durch eine deutlich niedrigere Prävalenz im Kindesalter auszeichnet [29]. Zum anderen ergeben sich Abweichungen durch einen deutlich geringeren Anteil an Patienten mit systemischer Therapie, die auf eine konventionelle systemische Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt [34]. Der pU erläutert in diesem Zusammenhang nicht, in welchem Bezug seine eigene Herleitung und die darin angesetzten Werte zu den im Beschluss des G-BA genannten Zahlen steht. Mögliche Gründe für Abweichungen, insbesondere in Fragestellung B, werden ebenfalls nicht diskutiert.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU berechnet eine leichte Zunahme der 1-Jahres-Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis auf Basis der vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungsentwicklung für die Jahre 2017 bis 2022 [35] und der Annahme einer konstanten Prävalenzrate der Psoriasis in Deutschland.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß des Zusatznutzens ist Abschnitt 2.4.3 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A und 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung A wurden vom G-BA Fumarsäure-ester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, PUVA, NB-UVB) festgelegt, für Fragestellung B Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab.

Der pU folgt bei der Kostendarstellung der Festlegung des G-BA. Für Methotrexat gibt er neben der Darreichungsform Tabletten auch die Kosten für Fertigspritzen an. Da Tabletten die

wirtschaftlichste Alternative darstellen, werden die Angaben zu Methotrexat Fertigspritzen in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Unter die Balneophototherapien fallen die synchrone Balneotherapie, die asynchrone Photosoletherapie sowie die Balneo-PUVA-Therapie. Der pU berechnet die Kosten der Balneophototherapie ausschließlich am Beispiel der Balneo-PUVA. Eine Begründung für dieses Vorgehen gibt er nicht an.

In Anlehnung an den Beschluss des G-BA zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 [25] bezieht sich der pU bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die Plaque-Psoriasis eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für die ausschließlich medikamentösen Behandlungen sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [6,9,10,36-39].

Die Phototherapien werden zyklisch angewendet. Der pU geht von einer patientenindividuellen Behandlungsdauer aus und setzt für die Balneo-PUVA 24 bis 28 Behandlungstage an, für die orale PUVA 32 bis 48 Behandlungstage und für die NB-UVB 24 bis 60 Behandlungstage. Er beruft sich dabei auf die entsprechenden Fachinformationen zu Methoxsalen [40,41] sowie die zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses“ zur Balneophototherapie [42]. Laut diesem Beschluss des G-BA sind für die Balneophototherapie jedoch bis zu 70 Anwendungen pro Jahr möglich [42]. Der G-BA hat in seinem Beschluss zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 angegeben, dass die Behandlungsdauer der Phototherapien patientenindividuell unterschiedlich ist [25].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zu Ixezumab und den medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [6,9,10,36-41]. Die Mehrzahl der Fachinformationen sieht eine patientenindividuelle Dosierung vor. Der pU richtet sich bei den Angaben zum Verbrauch nach der minimalen bzw. maximal vorgesehenen Dosis.

Ciclosporin, Methoxsalen Tabletten und Infliximab werden in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert [27,39,41]. Der pU rechnet gemäß Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg [43].

3.2.3 Kosten

Ixezumab ist mit Stand vom 01.03.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Ixezumab geben korrekt diesen Stand wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten für Ixezumab, Fumarsäureester, Methoxsalen Lösungskonzentrat, Adalimumab und Ustekinumab entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2016.

Für Infliximab geben die Angaben des pU zu den Kosten des Präparats Remicade ebenfalls korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2016 wieder. Es sind jedoch günstigere Präparate mit dem Wirkstoff Infliximab verfügbar. Darüber hinaus setzt er nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße in seinen Berechnungen an. Für Methoxsalen Tabletten gibt der pU einen geringfügig höheren Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V an als in der Lauer-Taxe ausgewiesen.

Für Ciclosporin und Methotrexat liegen Festbeträge vor. Der pU gibt diese korrekt wieder. Der vom pU angegebene Herstellerrabatt ist jedoch für Ciclosporin nicht nachvollziehbar. Für Methotrexat wird der Herstellerrabatt vom pU nicht berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten ärztlicher Leistungen im Rahmen der Phototherapien geben korrekt den Stand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) in der Fassung vom 4. Quartal 2016 wieder [44]. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass sich mit Stand zum 1. Quartal 2017 geringfügig höhere Kosten für die angesetzten Gebührenordnungspositionen ergeben.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für Fumarsäureester, Ciclosporin sowie Methoxsalen entsprechen weitestgehend den Angaben der Fachinformation [36,37,40,41] und geben ebenfalls korrekt den Stand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) in der Fassung vom 4. Quartal 2016 wieder [44].

Für Ixezumab und die übrigen zweckmäßigen Vergleichstherapien gibt der pU Kosten für teilweise zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die gemäß der entsprechenden Fachinformationen [6,9,10,38,39] einmalig vor Therapiebeginn anfallen (z. B. virale Hepatitis Serologie bei Methotrexat). Diese sind jedoch für die Betrachtung der Erhaltungstherapie nicht relevant. Die Kosten einiger regelmäßig anfallender Untersuchungen (z. B. Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs bei der Balneophototherapie) werden hingegen vernachlässigt.

Für Infliximab setzt der pU einen Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an [39]. Die Angaben sind nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für Ixezumab mit 23 806,86 € pro Patient. Diese Angabe entspricht den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten (23 727,47 €) sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien befinden sich in Tabelle 20 in Abschnitt 4.4.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Fumarsäureester sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ciclosporin stellen eine geringfügige Überschätzung dar, da der pU einen zu niedrigen Herstellerrabatt ansetzt. Auch für Methotrexat liegt eine geringfügige Überschätzung der Arzneimittelkosten vor, da der pU hier nicht den Herstellerrabatt berücksichtigt.

Die Arzneimittelkosten für Infliximab stellen eine deutliche Überschätzung dar, da für den Wirkstoff günstigere Präparate zur Verfügung stehen und der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße für seine Berechnungen angesetzt hat. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für Infliximab plausibel.

Für Ixezumab, Methotrexat, Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab berücksichtigt der pU einmalig vor Behandlungsbeginn empfohlene Leistungen, die im Rahmen der Erhaltungstherapie nicht relevant sind. Für die Balneophototherapie und die NB-UVB hingegen wurden die Kosten einiger zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen vernachlässigt.

Der pU gibt für die Phototherapien an, dass die Jahrestherapiekosten pro Patient, welche sich aus Arzneimittelkosten, Kosten ärztlicher Leistungen und Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zusammensetzen, patientenindividuell sind. Dies stimmt mit dem Beschluss des G-BA zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 überein [25].

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine genaue Abschätzung der Versorgungsanteile für Ixezumab aufgrund der medizinischen Weiterentwicklung und der damit zu erwartenden Markteintritte nicht möglich ist. Er geht jedoch davon aus, dass die Anzahl an behandelten Patienten innerhalb beider Anwendungsgebiete kleiner ist, als die jeweilige Zielpopulation.

Zu den Anteilen der Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine Therapie mit Ixezumab infrage kommen, sowie zu Therapieabbrüchen macht er keine Angaben.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist für beide Fragstellungen in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Ixezumab, Fumarsäureester, Adalimumab und Ustekinumab sind plausibel. Für die Phototherapien setzt der pU patientenindividuelle Arzneimittelkosten an. Für Ciclosporin, Methotrexat und Infliximab stellen die Angaben zu den Arzneimittelkosten eine Überschätzung dar.

Für Fumarsäureester, Ciclosporin und Methoxsalen entsprechen die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen den Fachinformationen [36,37,40,41]. Für Ixezumab, Methotrexat, Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab setzt der pU teilweise zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich nicht aus den entsprechenden Fachinformationen ergeben oder für die Betrachtung im Rahmen der Erhaltungstherapie nicht relevant sind. Für die Balneophototherapie und die NB-UVB vernachlässigt er hingegen die Kosten einiger zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen.

Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für Infliximab plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [9].

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Ixekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind ^c	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) ^d	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 Ustekinumab ^d	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Voraussetzung ist, dass nur Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist</p> <p>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.</p> <p>c: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung B benannten Patienten.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Ixekizumab	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind ^b	19 800–137 300	Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beider Fragestellungen ist in ihrer Größenordnung plausibel jedoch mit Unsicherheit behaftet.
	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	32 400–97 100	
<p>a: Angaben des pU b: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung B benannten Patienten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahres- therapie- kosten pro Patient in €	Kommentar
Ixekizumab	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind ^b	23 806,86 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind nachvollziehbar und plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die im Rahmen der Erhaltungstherapie nicht relevant sind.
Fumarsäureester		1 105,95– 6 092,94 ^c	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar und plausibel.
Ciclosporin		2 744,48– 5 177,69 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar, da der pU einen zu niedrigen Herstellerrabatt berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.
Methotrexat		94,51- 232,67 ^{c, d}	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.
Balneophototherapie		patienten- individuell	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar.
orale PUVA		patienten- individuell	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar.
NB-UVB		patienten- individuell	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar.

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahres- therapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Ixekizumab	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	23 806,86 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind nachvollziehbar und plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die im Rahmen der Erhaltungstherapie nicht relevant sind.
Adalimumab		21 566,89 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind nachvollziehbar und plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die im Rahmen der Erhaltungstherapie nicht relevant sind.
Infliximab		23 720,15 ^e	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Infliximab stellen eine Überschätzung dar, da günstigere Präparate und eine wirtschaftlichere Packungsgröße zur Verfügung stehen. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die im Rahmen der Erhaltungstherapie nicht relevant sind. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Ustekinumab		20 428,38 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind nachvollziehbar und plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die im Rahmen der Erhaltungstherapie nicht relevant sind.
<p>a: Angaben des pU b: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung B benannten Patienten. c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. d: Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Jahrestherapiekosten von Methotrexat Tabletten. Der pU hat darüber hinaus die Kosten von Methotrexat Fertigspritzen in Modul 3 A des Dossiers dargestellt. e: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapien</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Ixezumab ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis erfahren ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12; die anschließende Erhaltungsdosis beträgt 80 mg (eine Injektion) alle vier Wochen.

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ixezumab wird als subkutane Injektion verabreicht. Die Injektionsstellen sollten abgewechselt werden. Wenn möglich, sollten Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden. Die Lösung (Spritze) darf nicht geschüttelt werden.

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle und Infektionen der oberen Atemwege (am häufigsten Nasopharyngitis).

Die Behandlung mit Ixezumab führt zu einer erhöhten Infektionsrate, wie etwa Infektionen der oberen Atemwege, orale Candidose, Konjunktivitis und Tinea-Infektionen. Ixezumab sollte bei Patienten mit klinisch relevanten chronischen Infektionen mit Vorsicht angewendet werden. Sollte sich eine solche Infektion entwickeln, ist der Patient sorgfältig zu überwachen. Die Behandlung mit Ixezumab ist zu unterbrechen, falls der Patient auf eine Standardtherapie nicht anspricht oder die Infektion schwerwiegend wird. Ixezumab sollte nicht erneut verabreicht werden, bis die Infektion ausgeheilt ist. Ixezumab darf Patienten mit aktiver Tuberkulose (TB) nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit latenter TB sollte vor Behandlungsbeginn mit Ixezumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Falls eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte die Verabreichung von Ixezumab sofort unterbrochen und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Es wurden Fälle einer Neuerkrankung oder einer Exazerbation von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet. Bei der Verschreibung von Ixezumab an Personen mit entzündlichen Darmerkrankungen einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist Vorsicht geboten, und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Ixezumab sollte nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und für mindestens zehn Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Sicherheit von Ixezumab in Kombination mit anderen Immunmodulatoren oder einer Phototherapie wurde nicht untersucht.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al. Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2011 [online]. 23.02.2011 [Zugriff: 24.07.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe 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; Secukinumab [online]. 27.11.2015 [Zugriff: 03.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-20 [online]. 28.08.2015 [Zugriff: 03.09.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 322). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-20_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
6. Medac. Metex 2,5 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 13.01.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis [online]. 18.11.2004. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf.
8. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res 2010; 303(1): 1-10.
9. Lilly. Taltz: Fachinformation [online]. 10.2016 [Zugriff: 09.02.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Janssen. STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung, STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 10.2016 [Zugriff: 13.01.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

11. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. *Stat Med* 2014; 33(28): 4861-4874.
12. Andres AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing 2 independent proportions. *Comput Stat Data An* 1994; 17(5): 555-574.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
14. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, al e. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: update 2015 [online]. [Zugriff: 13.01.2017]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88>.
15. Langenbruch A, Radtke MA, Jacobi A, Purwins S, Haack K, Reich K et al. Quality of psoriasis care in Germany: results of the national health care study "PsoHealth3". *Arch Dermatol Res* 2016; 308(6): 401-408.
16. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12(1): 48-57.
17. Feldman SR, Fleischer AB Jr, Reboussin DM, Rapp SR, Exum ML, Clark AR et al. The self-administered psoriasis area and severity index is valid and reliable. *J Invest Dermatol* 1996; 106(1): 183-186.
18. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157(4): 238-244.
19. Center for Drug Evaluation and Research. TALTZ (Ixezumab subcutaneous injection): application number 125521Orig1s000; medical review [online]. 22.03.2016 [Zugriff: 15.03.2017]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/125521Orig1s000MedR.pdf.
20. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 206-212.
21. Ware J, Kosinski M, Bjorner JB, Turner-Bowker DM, Gandek B, Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 health survey. In. Lincoln: QualityMetric; 2007.
22. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19(3): 210-216.
23. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; 159(5): 997-1035.

24. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: what do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol* 2005; 125(4): 659-664.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Secukinumab [online]. 27.11.2015 [Zugriff: 13.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Apremilast. 2015.
27. Novartis Pharma. Secukinumab (Cosentyx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. [Zugriff: 24.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-861/2015-05-29_Modul3A_Secukinumab.pdf.
28. Celgene. Apremilast (Otezla): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; Plaque-Psoriasis; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 13.02.2015 [Zugriff: 22.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-789/2015-02-13_Modul3A_Apremilast.pdf.
29. Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke M. Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. 2014.
30. Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Jeff Rustenbach S, Schäfer I et al. Quality of psoriasis care in Germany: results of the national study PsoHealth 2007. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6(8): 640-645.
31. Augustin M, Chapnik J, Gupta S, Buesch K, Radtke M. Psoriasis verursacht hohe Kosten, mindert die Produktivität am Arbeitsplatz und verringert die Lebensqualität. *Aktuelle Derm* 2011; 37(10): 353-359.
32. Nast A, Reyntan N, Rosumeck S, Erdmann R, Rzany B. Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(11): 1337-1342.
33. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland [online]. [Zugriff: 14.12.2016]. URL: <https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&a=18,65&g>.

34. Feldman SR, Evans C, Russell MW. Systemic treatment for moderate to severe psoriasis: estimates of failure rates and direct medical costs in a north-eastern US managed care plan. *J Dermatolog Treat* 2005; 16(1): 37-42.
35. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand [online]. [Zugriff: 14.12.2016]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=973EAB2B9987E10DCF178363518C2BC5.tomcat_GO_2_1?operation=previous&levelindex=2&levelid=1481725077905&step=2.
36. Biogen. Fumaderm initial Fumaderm: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 13.01.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
37. TEVA. Ciclosporin Pro 25 mg/50 mg/100 mg Weichkapseln, Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 04.2016 [Zugriff: 13.01.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
38. AbbVie. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze: Fachinformation [online]. 09.2016 [Zugriff: 13.01.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
39. MSD. REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2016 [Zugriff: 13.01.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
40. Galderma. Meladinine Lösungskonzentrat 0,3%: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 13.01.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
41. Galderma. Meladinine 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 13.01.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Balneophototherapie: Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses" [online]. 21.05.2008 [Zugriff: 02.03.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-05-21-Abschluss-Balneo.pdf>.
43. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 26.09.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
44. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2016 [online]. URL: <http://www.kbv.de/html/13259.php?srt=relevance&stp=fulltext&q=01510&s=Suchen>.

Anhang A – Charakterisierung der vom pU für Fragestellung A eingeschlossenen Studie (RHBZ)

Tabelle 21: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Fumarsäureester bzw. Methotrexat

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
RHBZ	RCT, parallel, offen ^b	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis (PASI > 10 oder BSA > 10 und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie geeignet sind, eine solche bislang jedoch nicht erhalten haben (mit Ausnahme einer Phototherapie ^c)	Ixekizumab (N = 54) Fumarsäureester (N = 54) Methotrexat (N = 54)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 30 Tage ▪ Behandlung: 24 Wochen ▪ Optionale Verlängerung: um weitere 36 Wochen^d ▪ Beobachtung: mindestens 12 Wochen, bis zu 24 Wochen 	28 Studienzentren in Deutschland 02/2016–laufend ^e	primär: PASI 75 in Woche 24 sekundär: Remission (PASI 100), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: offenes Studiendesign mit verblindeter Erhebung klinischer Endpunkte</p> <p>c: In den 4 Wochen vor Studienbeginn war eine Phototherapie nicht erlaubt.</p> <p>d: Patienten können in Absprache mit dem Prüfarzt entscheiden, die Behandlung mit Ixekizumab, Fumarsäureester oder Methotrexat weiterzuführen. Patienten im Fumarsäureester- und Methotrexat-Arm können nach einem Washout (1 bis 2 Wochen) zu Ixekizumab wechseln. Patienten, die die Therapie mit Methotrexat oder Fumarsäureester fortsetzen, scheiden aus der Studie aus.</p> <p>d: Interimsanalysen zu Wochen 12 und 24</p> <p>BSA: betroffene Körperoberfläche; DLQI: Dermatology Life Quality Index; N: Anzahl randomisierter Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 22: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Fumarsäureester bzw. Methotrexat

Studie	Intervention	Vergleich
RHBZ	Ixezumab, s. c.	Methotrexat, oral
	Induktionsphase:	Initiale Dosierung:
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 0: 2-mal 80 mg ▪ Woche 2 bis 12: 1-mal 80 mg alle 2 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7,5 mg/Woche
	Erhaltungsphase:	Dosiserhöhung:
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 16 und 20: 1-mal 80 mg alle 4 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schrittweise um 5 bis 7,5 mg/Woche bis zu 15 mg/Woche ▪ PASI < 50 bis Woche 8: 20 mg/Woche ▪ PASI < 75 bis Woche 16: 25 mg/Woche ▪ maximale Dosis: 30 mg/Woche
	Optionale Verlängerungsphase:	Dosisreduktion:
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 24 bis 56: 1-mal 80 mg alle 4 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Auftreten eines UE ▪ bei PASI 75 Ansprechen: Einstellung der optimalen Dosis durch den Prüfarzt
		Optionale Verlängerungsphase:
		Auswaschphase:
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7 bis 14 Tage
		Ixezumab Behandlung:
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 0: 2-mal 80 mg ▪ Woche 2 bis 12: 1-mal 80 mg alle 2 Wochen ▪ Woche 16 bis 32: 1-mal 80 mg alle 4 Wochen
	Erlaubte Begleitbehandlung:	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wirkstofffreie topische Behandlungen, Bäder, Shampoos, Lotionen ▪ NSAID, Acetaminophen, Aspirin ▪ Folsäure oral 1-mal 5 mg/Woche (24 Stunden nach der Methotrexat Gabe empfohlen) 	
	Verbotene Begleitmedikation:	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wirkstoffhaltige (Harnstoff, > 3 % Salizylsäure, Hydroxylsäure, Kortikosteroide oder Vitamin D3 Analoga) topische Behandlungen^a ▪ andere systemische Psoriasis Behandlungen (einschließlich Phototherapie) ▪ Natalizumab oder andere α_4-Integrin-Inhibitoren ▪ Lebendvakzine ▪ BCG-Vakzinierung 	
<p>a: Ausnahme: Anwendung von schwach bis mittelstark wirksamen topischen Steroiden im Bereich von Gesicht, Achselhöhle, Leisten- und / oder Genitalbereich</p> <p>BCG: Bacillus Calmette-Guérin; NSAID: nichtsteroidaler Entzündungshemmer; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Fumarsäureester bzw. Methotrexat

Studie Charakteristika Kategorie	Ixekizumab	Fumarsäureester	Methotrexat
RHBZ	N = 54	N = 54	N = 54
Alter [Jahre], MW (SD)	44,3 (13,8)	43,1 (14,2)	38,7 (12,9)
Geschlecht [w / m], %	22,2 / 77,8	20,4 / 79,6	33,3 / 66,7
Ethnische Zugehörigkeit			
Kaukasier, n (%)	43 (79,6)	44 (81,5)	42 (77,8)
PASI, MW (SD)	18,8 (8,3)	19,8 (9,0)	17,8 (7,1)
PASI ≥ 20, n (%)	20 (37,0)	23 (42,6)	19 (35,2)
BSA [%], MW (SD)	25,1 (16,2)	23,8 (16,3)	25,3 (15,4)
DLQI > 10, n (%)	49 (90,7)	47 (87,0)	51 (94,4)
Zeit seit Erstdiagnose der Psoriasis [Jahre], MW (SD)	13,9 (13,4)	14,0 (14,0)	12,9 (10,4)
Vorbehandlung mit Phototherapie, n (%)	28 (51,9)	24 (44,4)	13 (24,1)
Unzureichendes Ansprechen auf eine vorangegangene Phototherapie, n (%)	13 (24,1)	12 (22,2)	9 (16,7)
Therapieabbruch, n (%)	5 (9,3)	31 (57,4)	5 (9,3)
Studienabbruch, n (%)	3 (5,6)	23 (42,6)	6 (11,1)
BSA: betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area); DLQI: Dermatology Life Quality Index; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich			

Anhang B – Ergebnisse zur Teilpopulation PASI \geq 10 und DLQI $>$ 10 (Fragestellung B)

Tabelle 24: Ergebnisse zur Teilpopulation PASI \geq 10 und DLQI $>$ 10 (Mortalität, Morbidität; gesundheitsbezogenen Lebensqualität; Nebenwirkungen, dichotome Daten) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab		Ustekinumab		Ixekizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
IXORAS					
Mortalität					
Gesamt mortalität	71	0	85	0	n. b.
Morbidität					
Remission (PASI 100)	71	30 (42,3) ^b	85	19 (22,4) ^b	1,89 [1,17; 3,06]; 0,008
Response (PASI 90)	71	57 (80,3) ^b	85	53 (62,4) ^b	1,29 [1,05; 1,57]; 0,015
Response (PASI 75)	71	63 (88,7) ^b	85	69 (81,2) ^b	1,09 [0,96; 1,25]; 0,205
Symptomatik					
Erscheinungsfreiheit					
Gesicht und Hals				keine verwertbaren Daten ^c	
Genitalbereich				keine verwertbaren Daten ^c	
Fingernägel ^d				keine verwertbaren Daten ^c	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	71	35 (49,3) ^b	85	36 (42,4) ^b	1,16 [0,83; 1,64]; 0,516
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	71	48 (67,6)	85	68 (80,0)	–
SUE	71	2 (2,8)	85	1 (1,2)	2,39 [0,22; 25,86]; 0,592
Abbruch wegen UE	71	0	85	0	n. b.
Infektionen	71	k. A.	85	k. A.	n. b.
Reaktionen an der Injektionsstelle	71	k. A.	85	k. A.	n. b.
a: eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [12]])					
b: eigene Berechnung					
c: aufgrund fehlender ITT-Auswertung					
d: erhoben mittels NASPI, Erscheinungsfreiheit bei Erreichen eines NAPSII-Scores von 0					
DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NAPSII: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 25: Ergebnisse zur Teilpopulation PASI ≥ 10 und DLQI > 10 (Morbidität, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab			Ustekinumab			Ixekizumab vs. Ustekinumab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^b (SE)	
IXORAS							
Morbidität							
Symptomatik							
Juckreiz NRS	71	21,6 (8,7)	-4,4 (0,3)	85	21,4 (10,4)	-4,3 (0,3)	-0,11 [-0,74; 0,52]; 0,732
Hautschmerz VAS	70	56,2 (31,4)	-31,2 (2,0)	85	52,2 (30,4)	-30,3 (1,8)	-0,87 [-5,55; 3,82]; 0,716
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS	69	59,2 (23,0)	14,4 (2,4)	84	60,2 (24,4)	9,3 (2,1)	5,13 [-0,62; 10,89]; 0,080
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 Summenscores							
PCS	69	44,1 (8,8)	5,0 (0,8)	85	45,4 (9,6)	2,9 (0,7)	2,02 [0,04; 4,00]; 0,046 Hedges' g: 0,32 [0,00; 0,64]
MCS	69	42,8 (12,3)	3,2 (1,2)	85	41,2 (12,4)	4,0 (1,1)	-0,88 [-3,73; 1,97]; 0,546
<p>a: Vermutlich Imputation mit mBOCF. Die Werte bei Studienanfang basieren auf den randomisierten Patienten (Ixekizumab N = 71, Ustekinumab N = 85).</p> <p>b: ANCOVA-Auswertung; fehlende Daten wurden mittels mBOCF imputiert, dabei wurde keine Ersetzung vorgenommen, wenn ein Patient keine Beobachtung nach Baseline hatte</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension; KI: Konfidenzintervall; mBOCF: modified baseline observation carried forward; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; mBOCF: modified baseline observation carried forward; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung B)

Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ixekizumab N = 135 ^b	Ustekinumab N = 166 ^b
IXORAS		
Gesamtrate UE	94 (69,6)	125 (75,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	57 (42,2)	87 (52,4)
Nasopharyngitis	33 (24,4)	45 (27,1)
Rhinitis	3 (2,2)	7 (4,2)
Grippe	3 (2,2)	6 (3,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	20 (14,8)	27 (16,3)
Arthralgie	6 (4,4)	10 (6,0)
Rueckenschmerzen	1 (0,7)	7 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (10,4)	22 (13,3)
Kopfschmerz	10 (7,4)	13 (7,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 (19,3)	5 (3,0)
Erythem an der Injektionsstelle	9 (6,7)	0 (0)
Reaktion an der Injektionsstelle	5 (3,7)	1 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (11,9)	15 (9,0)
Diarrhoe	5 (3,7)	4 (2,4)
Uebelkeit	1 (0,7)	5 (3,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (10,4)	15 (9,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (7,4)	11 (6,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (6,7)	10 (6,0)
Untersuchungen	8 (5,9)	6 (3,6)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (5,2)	6 (3,6)
Gefaesserkrankungen	4 (3,0)	9 (5,4)
Hypertonie	4 (3,0)	8 (4,8)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	5 (3,7)	6 (3,6)
a: MedDRA Version 19; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Safety Population		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige SUE (PT) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab

Studie PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ixekizumab N = 135 ^b	Ustekinumab N = 166 ^b
IXORAS		
Gesamtrate SUE	3 (2,2)	5 (3,0)
Angina pectoris instabil	1 (0,7)	0 (0)
Gastroenteritis bakteriell	1 (0,7)	0 (0)
Pseudarthrose	1 (0,7)	0 (0)
Knoechelfraktur	0 (0)	1 (0,6)
Cholelithiasis	0 (0)	1 (0,6)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	0 (0)	1 (0,6)
Sturz	0 (0)	1 (0,6)
Myokardinfarkt	0 (0)	1 (0,6)
Adipositas	0 (0)	1 (0,6)
a: MedDRA Version 19; PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Safety Population MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Abbruch wegen UE (PT) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Ustekinumab

Studie PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ixekizumab N = 135 ^b	Ustekinumab N = 166 ^b
IXORAS		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	2 (1,5)	1 (0,6)
Exposition waehrend der Schwangerschaft	1 (0,7)	0 (0)
Ueberempfindlichkeit an der Injektionsstelle	1 (0,7)	0 (0)
Transaminasen erhoehrt	0 (0)	1 (0,6)
a: MedDRA Version 19; PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Safety Population MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Garbe, Claus	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Kunz, Hans- Detlev Deutscher Psoriasis Bund e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?