

IQWiG-Berichte – Nr. 528

**Ixekizumab
(Plaque Psoriasis) –
Addendum zum Auftrag A17-07**

Addendum

Auftrag: A17-30
Version: 1.0
Stand: 28.07.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ixekizumab (Plaque Psoriasis) – Addendum zum Auftrag A17-07

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.07.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-30

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Klaus Gossens
- Wolfram Groß
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ixezumab, Psoriasis, Nutzenbewertung; NCT02634801; NCT02561806

Keywords: Ixezumab, Psoriasis, Benefit Assessment; NCT02634801; NCT02561806

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der Studie RHBZ (Fragestellung A)	2
2.1.1 Fragestellung und Studiencharakteristika.....	2
2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	4
2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien	17
2.2 Bewertung des Nail Psoriasis Severity Index in der Studie IXORAS (Fragestellung B)	18
3 Literatur	20
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Fumarsäureester vs. Methotrexat (Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit PUVA bzw. unklarer Phototherapie)	3
Tabelle 2: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Fumarsäureester	4
Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Fumarsäureester	6
Tabelle 4: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Fumarsäureester	7
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Ereigniszeitanalyse) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Fumarsäureester (Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit PUVA bzw. unklarer Phototherapie)	8
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – Ixezumab vs. Fumarsäureester (Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit PUVA bzw. unklarer Phototherapie)	10
Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ixezumab vs. Fumarsäureester	14
Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ixezumab im Vergleich zu Fumarsäureester	16
Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Ustekinumab	18
Tabelle 10: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Fumarsäureester bzw. Methotrexat (Gesamtpopulation der Studie RHBZ)	22

Abkürzungsverzeichnis.

Abkürzung	Bedeutung
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation carried forward
MCS	Mental Component Score (psychischer Summenscore)
NAPPA-Clin	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Assessment of Severity
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NB-UVB	Narrowband ultraviolett B (Schmalband Ultraviolett B-Licht [311 nm])
NRS	Numeric Rating Scale
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCS	Physical Component Score (körperlicher Summenscore)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.07.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-07 (Ixekizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier zu Ixekizumab hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in Modul 4 A [2] für die Indikation Plaque Psoriasis bei Patientinnen und Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind, die Studie RHBZ vorgelegt. Die Studie wurde nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil ein zu großer Anteil der Patienten bereits mit einer Phototherapie vorbehandelt war. Eine ausführliche Begründung findet sich in der Dossierbewertung A17-07 [1]. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [3] [4] und nach der mündlichen Anhörung [5] hat der pU ergänzende Auswertungen der Studie RHBZ vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Studie RHBZ unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier und der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen beauftragt. Der Auftrag umfasst zusätzlich die Bewertung des Endpunkts Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) aus der ebenfalls im Dossier vorgelegten Studie IXORAS.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Bewertung der Studie RHBZ (Fragestellung A)

2.1.1 Fragestellung und Studiencharakteristika

Die Fragestellung A der Nutzenbewertung von Ixekizumab war die Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die für eine systemische und / oder Fototherapie geeignet sind. Der pU hatte für diese Fragestellung in seinem Dossier die Studie RHBZ vorgelegt.

Die Studie RHBZ ist eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT), in die Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis eingeschlossen wurden. Die Patienten hatten zuvor noch keine systemische Therapie erhalten, etwa 40 % der Patienten waren allerdings vor Studieneinschluss mit einer Phototherapie behandelt worden. Die Phototherapie bestand bei ca. 14 % der Patienten aus einer Behandlung mit Psoralen und Ultraviolett A-Licht (PUVA) und bei 22 % aus einer Behandlung mit Ultraviolett B-Licht (UVB). Für ca. 6 % der Patienten ist unklar, welche Form der Phototherapie sie erhielten. Wegen dieses hohen Anteils an Patientinnen und Patienten die bereits eine Phototherapie erhalten hatten, wurde die Studie RHBZ nicht für die Dossierbewertung A17-07 herangezogen.

Aus der Diskussion in der mündlichen Anhörung [6] ergab sich, dass eine Vorbehandlung mit UVB nicht als eine systemische Therapie angesehen wird. Mit seiner Stellungnahme [3,4] hat der pU neue Auswertungen der Studie RHBZ vorgelegt, in welche die Daten der mit PUVA oder unklarer Phototherapie vorbehandelten Patientinnen und Patienten nicht eingingen. Diese Auswertungen sind die Grundlage der vorliegenden Bewertung. Nach der mündlichen Anhörung hat der pU nochmals weitere Auswertungen der Studie RHBZ eingereicht [5]. Diese Auswertungen beruhen allerdings auf der gesamten Patientenpopulation und werden für die Bewertung nicht herangezogen.

Die Studie RHBZ 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. Das Studiendesign und die Interventionen der Studie RHBZ wurden bereits in der Dossierbewertung von Ixekizumab dargestellt [1].

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Fumarsäureester vs. Methotrexat (Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit PUVA bzw. unklarer Phototherapie)

Studie	Ixezumab	Fumarsäureester	Methotrexat
Charakteristika			
Kategorie			
RHBZ	N = 40 ^a	N = 43 ^a	N = 48 ^a
Alter [Jahre], MW (SD)	44 (14)	42 (14)	38 (12)
Geschlecht [w / m], %	28 / 73	23 / 77	35 / 65
BMI [kg/m ²] MW (SD)	30,1 (6,4)	29,6 (7,4)	27,8 (5,4)
ethnische Zugehörigkeit			
Kaukasier, n (%)	33 (82,5)	34 (79,1)	37 (77,1)
andere ^b , n (%)	7 (17,5)	9 (20,9)	11 (22,9)
PASI, MW (SD)	19,5 (8,7)	19,7 (8,8)	17,7 (7,3)
PASI ≥ 20, n (%)	17 (42,5)	20 (46,5)	16 (33,3)
Kopfhaut betroffen, n (%)	34 (85,0)	37 (86,0)	40 (83,3)
Gesicht und Hals betroffen, n (%)	27 (67,5)	27 (62,8)	32 (66,7)
Finger- und Fußnägel betroffen, n (%)	23 (57,5)	21 (48,8)	22 (45,8)
Genitalbereich betroffen, n (%)	14 (35,0)	21 (48,8)	22 (45,8)
BSA, MW (SD)	26,4 (17,2)	24,5 (17,0)	24,3 (15,2)
DLQI, MW (SD)	14,6 (5,2)	17,2 (6,3)	16,7 (5,3)
Patienten mit DLQI > 10, n (%)	35 (87,5)	38 (88,4)	45 (93,8)
Zeit seit Erstdiagnose der Psoriasis [Jahre], MW (SD)	13,7 (14,0)	13,5 (13,6)	12,4 (10,5)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	3 (7,5)	23 (53,5)	2 (4,2)
a: ohne diejenigen Patientinnen und Patienten die mit einer PUVA oder einer unbekanntem Phototherapie vorbehandelt wurden (Gesamtpopulation: Ixezumab N = 54, Fumarsäureester N = 54; Methotrexat N = 54) b: die Kategorie „Andere“ setzt sich zusammen aus Asiaten sowie Patienten mit mehreren Zugehörigkeiten BMI: Body-Mass-Index; BSA: betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area) in %; DLQI: Dermatology Life Quality Index; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich			

Die Patientencharakteristika sind zwischen den 3 Behandlungsarmen weitgehend ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 40 Jahre alt, die Mehrheit war männlich und kaukasisch. Der durchschnittliche Psoriasis Area and Severity Index (PASI) lag zu Studienbeginn bei knapp unter 20. Im Verlauf der Studie brach mehr als die Hälfte der Patienten im Fumarsäureester-Arm die Studie ab. Der Hauptgrund dafür waren unerwünschte Ereignisse (UE).

Tabelle 2 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 2: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Fumarsäureester

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

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die fehlende Verblindung von Patienten und behandelndem Personal geht auf Endpunktebene in die Bewertung des Verzerrungspotenzials ein.

2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des Vergleichs des Ixezumab-Arms und des Fumarsäureester-Arms der Studie RHBZ.

Wegen der hohen Abbruchrate im Fumarsäureester-Arm und der unklaren Behandlungs- und Beobachtungsdauer in diesem Studienarm können die Ergebnisse zu UE mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UE nicht für die Bewertung herangezogen werden.

Darüber hinaus kann der Methotrexat-Arm der Studie nicht herangezogen werden. Dies hat folgenden Grund. Methotrexat ist gemäß Fachinformation [7] nur für schwerste Formen der Plaque Psoriasis zugelassen. Der pU zeigt nicht, dass Methotrexat für alle Patientinnen und Patienten eine im Sinne der Zulassung angemessene Behandlung ist.

Die Bewertung erfolgt für den Vergleich von Ixezumab vs. Fumarsäureester auf Basis der Auswertungen, aus denen die Daten der mit PUVA oder unklarer Phototherapie vorbehandelten Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden. Tabellen mit den häufigen UE in dieser Population befinden sich in Anhang A.

Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität

- Remission gemessen über den PASI 100
- Juckreiz gemessen über eine Numeric Rating Scale (NRS)
- Hautschmerz (VAS)
- Erscheinungsfreiheit
 - in Gesicht und am Hals
 - im Genitalbereich
- Nagelbeteiligung gemessen über den Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Assessment of Severity (NAPPA-Clin)
- Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen über den Dermatology Life Quality Index (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 A) weitere Endpunkte herangezogen hat.

Tabelle 3 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Fumarsäureester

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^a	Symptomatik (Juckreiz NRS) ^b	Symptomatik (Hautschmerz VAS)	Symptomatik (Gesichts- und Halsbeteiligung)	Symptomatik (Beteiligung des Genitalbereichs)	Symptomatik (Nagelbeteiligung [NAPPA-Clin])	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)	SUE	Abbruch wegen UE	Spezifische UE ^c	
RHBZ	j	j	j	j	j	j	n	j	n	j	n	j	n	
<p>a: Verbesserung des PASI-Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn b: erhoben anhand einer numerischen Skala (0 bis 10) c: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodierte nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Ereignisse (SOC)</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions ; j: ja; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: nein; NAPPA-Clin: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Assessment of Severity; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>														

Verzerrungspotenzial

Tabelle 4 beschreibt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Tabelle 4: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Fumarsäureester

Studie	Studien- ebene	Endpunkte												
		Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^a	Symptomatik (Juckreiz (NRS) ^b	Symptomatik (Hautschmerz VAS)	Symptomatik (Gesichts- und Halsbeteiligung)	Symptomatik (Beteiligung des Genitalbereichs)	Symptomatik (Nagelbeteiligung [NAPPA-Clin])	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF36)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)	SUE	Abbruch wegen UE	Spezifische UE ^c
RHBZ	N	-	H	H	H	H	H	-	H	-	H	-	H	-

a: Verbesserung des PASI-Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn
b: erhoben anhand einer numerischen Skala (0 bis 10)
c: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Ereignisse (SOC)
–: keine verwertbaren Daten bzw. keine Analyse durchgeführt, da keine Ereignisse aufgetreten sind. DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions ; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; NAPPA-Clin: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Assessment of Severity; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBI: Patient Benefit Index; PT: bevorzugter Begriff; ; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte, für die bewertbare Daten vorliegen, wird als hoch eingestuft.

Dies ist maßgeblich durch die potenziell informative Zensierung aufgrund der Abbrüche wegen UE im Fumarsäureester-Arm der Studie bedingt. Bezogen auf die relevante Patientenpopulation, die nicht mit einer PUVA oder einer unbekanntem Phototherapie vorbehandelt war, brachen im Fumarsäureester-Arm 23 (53 %) Patientinnen und Patienten die Studie vorzeitig ab, davon 16 (37 %) aufgrund von UE. Im Ixezumab-Arm waren es dagegen nur 3 (8 %) Patientinnen und Patienten, davon 1 (3 %) aufgrund von UE. Es ist unklar, wann die mit UE zusammenhängenden Studienabbrüche auftraten und inwieweit sich die Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen unterscheiden.

Für die patientenberichteten Endpunkte (Juckreiz, Hautschmerz VAS, EQ-5D VAS und DLQI) und für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial zusätzlich durch die fehlende Verblindung.

Ergebnisse

Tabelle 5 und Tabelle 6 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ixezumab mit Fumarsäureester bei Patienten mit Plaque Psoriasis zusammen.

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Ereigniszeitanalyse) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Fumarsäureester (Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit PUVA bzw. unklarer Phototherapie)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ixezumab		Fumarsäureester		Ixezumab vs. Fumarsäureester HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
RHBZ					
Mortalität					
Gesamt mortalität	40	n. e. 0 (0)	41	n. e. 0 (0)	k. A.
Morbidität					
Remission (PASI 100)	40	143,0 [85,0; 183,0] 24 (60,0)	43	n. e. 1 (2,3)	18,40 [2,49; 136,19]; 0,004
Response (PASI 90)	40	58,0 [57,0; 85,0] 36 (90,0)	43	n. e. 3 (7,0)	21,72 [6,54; 72,14]; < 0,001
Response (PASI 75)	40	29,5 [29,0; 57,0] 38 (95,0)	43	142,0 [113,0; n. e.] 11 (25,6)	20,80 [8,16; 53,07]; < 0,001
Symptomatik					
Erscheinungsfreiheit					
Gesicht und Hals	40	59,5 [30,0; 109,0] 27 (67,5)	43	n. e. [120,0; n. e.] 9 (20,9)	3,00 [1,41; 6,38]; 0,004
Genitalbereich	40	n. e. [119,0; n. e.] 13 (32,5)	43	n. e. [97,0; n. e.] 7 (16,3)	1,53 [0,61; 3,86]; 0,369
Nagelbeteiligung (NAPPA-CLIN Score)	keine verwertbaren Daten				
Juckreiz NRS ^b	40	28 [15,0; 57,0] 31 (77,5)	43	92,0 [83,0; 120,0] 20 (46,5)	1,96 [1,11; 3,47]; 0,020
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	40	86,0 [59,0; 113,0] 27 (67,5)	43	173,0 [120,0; n. e.] 9 (20,9)	2,77 [1,30; 5,92]; 0,008

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Ereigniszeitanalyse) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Fumarsäureester (Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit PUVA bzw. unklarer Phototherapie) (Fortsetzung)

Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	40	k. A. 34 (85,0)	41	k. A. 37 (90,2)	–
SUE			keine verwertbaren Daten		
Abbruch wegen UE	40	k. A. 1 (2,5)	41	k. A. 16 (39,0)	RR: 0,06 [0,01; 0,46]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			keine verwertbaren Daten		
a: sofern nicht anders angegeben					
b: Zeit bis zu einer Reduktion des Juckreizes um ≥ 4 Punkte auf einer Skala von 0–10					
DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall;					
n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NAPPA-Clin: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Clinical Assessment of Severity; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht;					
PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko;					
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – Ixezumab vs. Fumarsäureester (Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit PUVA bzw. unklarer Phototherapie)

Studie	Ixezumab			Fumarsäureester			Ixezumab vs. Fumarsäureester
	Endpunktkategorie	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW ^a (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	
RHBZ							
Morbidity							
Hautschmerzen VAS ^c	k. A. ^b	41,1 (27,2)	8,1 (2,8)	k. A. ^b	43,1 (30,8)	24,5 (3,8)	-16,35 [-25,72; -6,98]; < 0,001 Hedges' g: -0,96 [-1,55; -0,38]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	k. A. ^b	64,7 (20,2)	84,2 (2,6)	k. A. ^b	64,7 (26,1)	80,5 (3,6)	3,70 [-5,10; 12,50]; 0,407
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 PCS				keine verwertbaren Daten			
SF-36 MCS				keine verwertbaren Daten			
<p>a: LS-Mean aus MMRM Anzahl der Patienten. b: Anzahl der Patienten unklar, ein Anteil von über 70 % wird angenommen c: niedrigere Werte bedeuten weniger Schmerz d: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; CLIN: Clinical Assessment of Severity; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; PBI: Patient Benefit Index; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Für alle Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Aufgrund dessen und aufgrund des gleichzeitigen Vorliegens nur einer Studie lassen sich für alle Endpunkte zunächst maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten. Aufgrund der sehr großen Effekte bei den Endpunkten Remission (PASI 100) und Abbruch wegen UE, werden im Folgenden für diese Endpunkte Hinweise abgeleitet.

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis zur Behandlungswoche 24 trat in der Studie RHBZ kein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Fumarsäureester, 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. Für diesen Endpunkt liegt zwar ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Symptomatik: Juckreiz

Für den Endpunkt Juckreiz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixezumab, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik: Hautschmerz

Für den Endpunkt Hautschmerz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixezumab. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Somit ist der Effekt als relevant einzustufen. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Symptomatik: Erscheinungsfreiheit Gesicht / Hals

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit an Gesicht / Hals zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixezumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Symptomatik: Erscheinungsfreiheit Genitalbereich

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik: Nagelbeteiligung (erhoben mit dem NAPPA-Clin)

Für den Endpunkt Nagelbeteiligung erhoben mit dem NAPPA-Clin liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt

sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 (MCS und PCS)

Für den Endpunkt SF-36 (MCS und PCS) liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

DLQI (0 oder 1)

Für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab. Für diesen Endpunkt liegt zwar ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Spezifische UE

Für den Endpunkt spezifische UE liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.3 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 [8].

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.

Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Tabelle 5 und Tabelle 6 präsentierte Datenlage ergibt für Ixekizumab im Vergleich zu Fumarsäureester folgende Bewertung:

- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Remission (PASI 100)
- jeweils einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Endpunkte Juckreiz (NRS), Hautschmerz (VAS), Erscheinungsfreiheit in Gesicht / Hals und DLQI (0 oder 1)
- einen Hinweis auf einen geringeren Schaden für den Endpunkt Abbruch wegen UE.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ixezumab vs. Fumarsäureester

Endpunktkategorie Endpunkt	Ixezumab vs. Fumarsäureester Median der Zeit bis Ereignis in Tagen, Ereignisanteil bzw. MW zu Studienende 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)	143,0 vs. n. e 60 % vs. 2,3 % HR: 18,40 [2,49; 136,19] HR: 0,05 [0,01; 0,40] ^c p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^d	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o ≤ 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Juckreiz NRS	28,0 vs. 92,0 77,5 % vs. 46,5 % HR: 1,96 [1,11; 3,47] HR: 0,51 [0,29; 0,9009] ^c p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Hautschmerz VAS	8,1 vs. 24,5 MD: -16,35 [-25,72; -6,98]; p < 0,001 Hedges' g: -0,96 [-1,55; -0,38] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Erscheinungsfreiheit		
Gesicht und Hals	59,5 vs. n. e. HR: 3,00 [1,41; 6,38] HR: 0,33 [0,16; 0,71] ^c p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o ≤ 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Genitalbereich	n. e. vs. n. e HR: 1,53 [0,61; 3,86] p = 0,369	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nagelbeteiligung	keine verwertbaren Daten	
Gesundheitszustand EQ-5D VAS	84,2 vs. 80,5 MD: 3,70 [-5,10; 12,50] p = 0,407	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ixezumab vs. Fumarsäureester (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ixezumab vs. Fumarsäureester Median der Zeit bis Ereignis in Tagen, Ereignisanteil bzw. MW zu Studienende Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI (0 oder 1)	86,0 vs. 173,0 HR: 2,77 [1,30; 5,92] HR: 0,36 [0,17; 0,77] ^c p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,9$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
SF-36 Summenscores		
PCS	keine verwertbaren Daten	
MCS	keine verwertbaren Daten	
Nebenwirkungen		
SUE	keine verwertbaren Daten	
Abbruch wegen UE	2,5 % vs. 39 % RR: 0,06 [0,01; 0,46] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o \leq 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
spezifische UE	keine verwertbaren Daten	
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d: Die Ergebnissicherheit wird als hoch angesehen, weil nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Beobachtung eines derart großen Effekts (auch in seinem Ausmaß) allein aufgrund der Verzerrungsaspekte erklärbar ist.</p> <p>e: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>f: Liegt das KI für das 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 Dimensions; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: körperlicher Summenscore; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 8 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen eingehen.

Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ixezumab im Vergleich zu Fumarsäureester

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Remission (PASI 100): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich ▪ Hautschmerz VAS: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar ▪ Erscheinungsfreiheit – Gesicht und Hals: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich 	–
Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLQI (0 oder 1): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich 	–
Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UE: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich 	–
DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

In der zusammenfassenden Betrachtung zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Ixezumab in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

In der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zeigt sich für den Endpunkt Remission (PASI 100) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Darüber hinaus ergeben sich 2 Anhaltspunkte mit einem maximal beträchtlichen Ausmaß. Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich beim Endpunkt DLQI (0 oder 1) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Kategorie der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Abbruch wegen UE.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie RHBZ

Eli Lilly and Company. A study of ixekizumab (LY2439821) in participants with moderate-to-severe plaque psoriasis naïve to systemic treatment: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.12.2016 [Zugriff: 13.03.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02634801>.

Eli Lilly and Company. A 24-week multicenter, randomized, open-label, parallel group study comparing the efficacy and safety of ixekizumab to fumaric acid esters and methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naïve to systemic treatment [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.03.2017].

Eli Lilly and Company. A 24-week multicenter, randomized, open-label, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ixekizumab to fumaric acid esters and methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naïve to systemic treatment with an extension period: study I1F-EW-RHBZ; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Eli Lilly and Company. A 24-week, multicenter, randomized, open-label, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ixekizumab to fumaric acid esters and methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naïve to systemic treatment with an extension period: study I1F-EW-RHBZ; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

2.2 Bewertung des Nail Psoriasis Severity Index in der Studie IXORAS (Fragestellung B)

Für die Fragestellung B der Nutzenbewertung von Ixezumab (Patienten mit Plaque Psoriasis, die auf andere systemischen Therapien unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind) hat der pU in seinem Dossier [9] die Studie IXORAS eingeschlossen.

Eine ausführliche Beschreibung und die Bewertung der Studie IXORAS findet sich in der Dossierbewertung von Ixezumab [1]. Der pU hat in seinem Dossier Auswertungen zur Bewertung der Nagelpsoriasis mittels NAPSI vorgelegt. In die Auswertungen hatte er aber nur eine Teilpopulation der Studie IXORAS eingeschlossen, nämlich diejenigen Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung zeigten. Dies waren etwa 63 % der randomisierten Patientinnen und Patienten. Die Erfassung der Nagelpsoriasis wurde in der Dossierbewertung [1] als patientenrelevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. Jedoch wurden die vom pU vorgelegten Daten als nicht verwertbar eingestuft, da nicht alle randomisierten Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden und Patientinnen und Patienten, bei denen eine Nagelbeteiligung im Studienverlauf neu aufgetreten wäre, nicht erfasst worden wären.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Endpunkts NAPSI bei Patienten mit Nagelbefall zu Studienbeginn beauftragt. Im Folgenden sind die entsprechenden Ergebnisse des Endpunkts dargestellt. Herangezogen wird die Operationalisierung als Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 (gleichbedeutend mit völliger Erscheinungsfreiheit) zu Woche 24. Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts NAPSI wird als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ixezumab		Ustekinumab		Ixezumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
IXORAS					
Morbidity					
NAPSI-Score 0 ^b	84	41 (51,3)	105	24 (24,7)	2,28 [1,27; 3,29]; 0,012
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse, bestehend aus Patientinnen und Patienten mit NAPSI > 0 zu Studienbeginn. b: Ein NAPSI-Score von 0 bedeutet Erscheinungsfreiheit KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Für den Endpunkt NAPSI zeigt sich bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn ein Nagelbefall vorlag, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ixezumab (Plaque Psoriasis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-07 [online]. 30.05.2017 [Zugriff: 17.07.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 514).
URL: https://www.iqwig.de/download/A17-07_Ixezumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Lilly. Ixezumab (Taltz): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 24.02.2017 [Zugriff: 17.07.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1817/2017-02-24_Modul4A_Ixezumab.pdf.
3. Lilly. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 514: Ixezumab (Plaque Psoriasis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-07. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/279/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Lilly. Zusatzdokument mit ergänzenden Auswertungen (Stand: 22.06.2017) als Anhang zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 514: Ixezumab (Plaque Psoriasis) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-07. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/279/#tab/beschlusse/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Lilly. Nachreichung von Auswertungen: 2017-03-01-D-275. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/272/#tab/beschlusse/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Ixezumab; stenographisches Wortprotokoll [online]. 11.07.2017 [Zugriff: 21.07.2017].
URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-279/2017_07_11_Wortprotokoll_Ixezumab_D-275.pdf.
7. Medac. Metex 2,5 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 13.01.2017].
URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.

9. Lilly. Ixezumab (Taltz): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 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; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 24.02.2017 [Zugriff: 19.07.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1818/2017-02-24_Modul4B_Ixezumab.pdf.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 10: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Fumarsäureester bzw. Methotrexat (Gesamtpopulation der Studie RHBZ)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		
	Ixezumab N = 54	Fumarsäureester N = 52	Methotrexat N = 52
RHBZ			
Gesamtrate UE	46 (85,2)	46 (88,5)	43 (82,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (55,6)	14 (26,9)	25 (48,1)
Nasopharyngitis	21 (38,9)	9 (17,3)	18 (34,6)
Harnwegsinfektionen	2 (3,7)	2 (3,8)	2 (3,8)
virale Gastroenteritis	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,8)
Tinea pedis	2 (3,7)	0 (0)	1 (1,9)
Hordeolum	2 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (13,0)	35 (67,3)	17 (32,7)
Diarrhoe	0 (0)	23 (44,2)	6 (11,5)
Schmerzen Oberbauch	1 (1,9)	19 (36,5)	6 (11,5)
Uebelkeit	1 (1,9)	3 (5,8)	5 (9,6)
abdominale Beschwerden	2 (3,7)	2 (3,8)	1 (1,9)
Flatulenz	0 (0)	3 (5,8)	0 (0)
Erbrechen	0 (0)	3 (5,8)	0 (0)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (1,9)	2 (3,8)
Gastrointestinale Erkrankungen	0 (0)	2 (3,8)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (29,6)	5 (9,6)	9 (17,3)
Ermüdung	4 (7,4)	3 (5,8)	8 (15,4)
Reaktionen an der Injektionsstelle	7 (13,0)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen an der Verabreichungsstelle	2 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Oedem peripher	0 (0)	0 (0)	2 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (20,4)	7 (13,5)	11 (21,2)
Kopfschmerz	7 (13,0)	4 (7,7)	9 (17,3)
Schwindelgefühl	2 (3,7)	0 (0)	1 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	9 (16,7)	4 (7,7)	12 (23,1)
Rueckenschmerzen	1 (1,9)	2 (3,8)	5 (9,6)
Arthralgie	2 (3,7)	0 (0)	4 (7,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Fumarsäureester bzw. Methotrexat (Gesamtpopulation der Studie RHBZ) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		
	Ixekizumab N = 54	Fumarsäureester N = 52	Methotrexat N = 52
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (13,0)	6 (11,5)	6 (11,5)
Pruritus	2 (3,7)	2 (3,8)	1 (1,9)
Psoriasis	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,8)
Alopezie	2 (3,7)	0 (0)	1 (1,9)
Gefaesserkrankungen	2 (3,7)	14 (26,9)	1 (1,9)
Hitzegefuehl	0 (0)	13 (25,0)	0 (0)
Untersuchungen	6 (11,1)	7 (13,5)	3 (5,8)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	0 (0)	3 (5,8)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (11,1)	3 (5,8)	3 (5,8)
Schmerzen im Oropharynx	3 (5,6)	1 (1,9)	1 (1,9)
Husten	1 (1,9)	2 (3,8)	1 (1,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (9,3)	1 (1,9)	6 (11,5)
Arthropodenbiss	0 (0)	0 (0)	3 (5,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (3,7)	3 (5,8)	3 (5,8)
Schwindel	2 (3,7)	3 (5,8)	3 (5,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	5 (9,6)	3 (5,8)
Lymphopenie	0 (0)	5 (9,6)	2 (3,8)
Lymphadenopathie	0 (0)	0 (0)	2 (3,8)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	3 (5,6)	1 (1,9)	0 (0)
Appetit vermindert	2 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (3,7)	0 (0)	1 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Augenerkrankungen	0 (0)	0 (0)	2 (3,8)

a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
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