

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.02.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Gemäß der Festlegung des G-BA zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ixekizumab.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ixekizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (Methotrexat oder Leflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie)
2	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.
3	Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat

a: 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.
 b: Ungünstige Prognosefaktoren: ≥ 5 befallene Gelenke; radiologischer Gelenkschaden; erhöhte Entzündungsparameter; extraartikuläre Manifestationen, insbesondere Daktylitis
 bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; TNF: Tumornekrosefaktor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die Fragestellungen und die zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Nutzenbewertung von Ixekizumab bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis angepasst. Der pU geht im Dossier

gemäß Beratung durch den G-BA von den folgenden 2 Fragestellungen aus: a. Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit einem DMARD ansprechen und b. Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit einem biotechnologisch hergestellten (b)DMARD ansprechen. Während Fragestellung b. identisch mit der Fragestellung 3 laut Tabelle 2 ist, stellen die Fragestellungen 1 und 2 eine Aufteilung der ursprünglichen Fragestellung a. dar. Das vom pU vorgelegte Dossier enthält die Beschreibung des Zusatznutzens von Ixezumab bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit einem DMARD ansprechen, wobei er davon ausgeht, dass dies diejenigen Patientinnen und Patienten sind, die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen (Fragestellung 2). Diese Unterlagen sind auch nach Änderung der Patientengruppen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA relevant.

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 (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse für Fragestellung 1 und Fragestellung 3

Für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1), sowie für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3), liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2

Für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen (Fragestellung 2), wird die Studie RHAP in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Studiendesign

Die Studie RHAP ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie. In den relevanten Studienarmen wurde Ixezumab mit Adalimumab verglichen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, eingeschlossen, die noch nicht mit einem bDMARD vorbehandelt waren.

Insgesamt wurden 208 Patientinnen und Patienten in die relevanten Studienarme randomisiert und einer Behandlung mit Ixezumab (N = 107) oder Adalimumab (N = 101) zugeteilt.

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen behandelt. Die Behandlungsdauer in beiden Studien war 24 Wochen. Die

Nachbeobachtungsphase erfolgte für mindesten 12 Wochen unabhängig von einer Teilnahme an der Extensionsphase.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Verbesserung der American-College-of-Rheumatology(ACR)-Kriterien um 20 % (ACR20). Sekundäre Endpunkte sind Krankheitsaktivität, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation

Gemäß der Fachinformation von Ixezumab sollten die Patientinnen und Patienten unzureichend auf eine vorherige Behandlung mit einem DMARD angesprochen haben oder dieses nicht vertragen haben. In die Studie RHAP wurden allerdings auch nicht mit einem DMARD vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Darüber hinaus ist das in der Studie RHAP im relevanten Ixezumab-Arm verabreichte vierwöchige Dosierungsintervall nur für Patientinnen und Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis zugelassen. In die Studie waren auch Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis eingeschlossen.

Der pU legt Auswertungen einer Teilpopulation vor, die zum einen nur DMARD vorbehandelte Patientinnen und Patienten umfasst und zum anderen diejenigen mit einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis ausschließt. Die in die vom pU vorgelegte Teilpopulation eingegangenen Patientinnen und Patienten (N = 51 im Ixezumab-Arm und N = 56 im Adalimumab-Arm) wurden gemäß der Fachinformation von Ixezumab behandelt und bilden die Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung. Allerdings können auf Basis dieser Teilpopulation nur Aussagen für Patientinnen und Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis abgeleitet werden.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Mit Ausnahme der Endpunkte minimale Krankheitsaktivität (Minimal Disease Activity [MDA]_{PASI}), körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI]), Hautsymptomatik (Psoriasis Area Severity Index [PASI] 100) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index [DLQI]) wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Für die genannten Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Auf Basis der verfügbaren Daten können für diese Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte und für alle übrigen Endpunkte Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der relevanten Teilpopulation trat während des Studienzeitraums kein Todesfall auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Minimale Krankheitsaktivität (MDA_{PASI}) und Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für die Endpunkte minimale Krankheitsaktivität (MDA_{PASI}) und körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Enthesitis (Leeds Enthesitis Index [LEI])

Für den Endpunkt Enthesitis (LEI) zeigt sich bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn in der Anzahl druckschmerzhafter Sehnenansatzpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixezumab. Das 95 %-Konfidenzintervall des Effekts ist [0,21; 1,15] Sehnenansatzpunkte. Die Relevanz dieses Ergebnisses kann nicht sicher eingeschätzt werden. Aus diesem Grund wird die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt herabgesetzt. Es ergibt sich für den Endpunkt Enthesitis ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab.

Daktylitis (Leeds Dactylitis Index – Basic [LDI-B])

Für den Endpunkt Daktylitis (LDI-B) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Psoriatischer Fingernagelbefall (Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI])

Für den Endpunkt psoriatischer Fingernagelbefall (NAPSI) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Hautsymptomatik (PASI 100)

Für den Endpunkt Hautsymptomatik (PASI 100) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixezumab. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab.

Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS]), Gelenkschmerz (Patient Assessment of Pain [PAP VAS]), patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (Patient's Global Assessment of disease Activity [PatGA VAS]), Fatigue (Fatigue Severity Numeric Rating Scale [NRS])

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Gelenkschmerz (PAP VAS), patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA VAS), Fatigue (Fatigue Severity NRS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI])

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke zeigt sich bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixezumab. Das 95 %-Konfidenzintervall des Effekts ist [0,26; 6,07] Gelenke. Die Relevanz dieses Ergebnisses kann nicht sicher eingeschätzt werden. Aus diesem Grund wird die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt herabgesetzt. Es ergibt sich für den Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab.

Anzahl geschwollener Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke zeigt sich bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixezumab. Das 95 %-Konfidenzintervall des Effekts ist [0,30; 2,99] Gelenke. Die Relevanz dieses Ergebnisses kann nicht sicher eingeschätzt werden. Aus diesem Grund wird die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt herabgesetzt. Es ergibt sich für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Für den SF-36 zeigt sich weder für den Physical Component Summary (PCS) noch für den Mental Component Summary (MCS) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

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

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Für das spezifische UE allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ixezumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ixezumab.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist somit 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:

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

Tabelle 3: Ixekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (Methotrexat oder Leflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie)	Zusatznutzen nicht belegt
2	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^c
3	Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt

a: 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.
 b: Ungünstige Prognosefaktoren: ≥ 5 befallene Gelenke; radiologischer Gelenkschaden; erhöhte Entzündungsparameter; extraartikuläre Manifestationen, insbesondere Daktylitis.
 c: Auf Basis der Daten ist eine Aussage nur für Patientinnen und Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis möglich.
 bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; TNF: Tumornekrosefaktor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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