

IQWiG-Berichte – Nr. 631

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

Dossierbewertung

Auftrag: A18-14
Version: 1.0
Stand: 30.05.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.02.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-14

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:

- Jacqueline Detert, Rheumatologisch-immunologische Arztpraxis, Templin

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Christina Braun
- Judith Gibbert
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Sonja Schiller
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ixezumab; Arthritis psoriatica, Nutzenbewertung, NCT01695239

Keywords: Ixezumab, Arthritis – Psoriatic, Benefit Assessment, NCT01695239

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
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	10
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis ohne ungünstige Prognosefaktoren	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	11
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	12
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen	12
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	12
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	12
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	12
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	18
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	20
2.4.2.3 Ergebnisse.....	22
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	31
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	32
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	36
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	36
2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben	38
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	38

2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	38
2.5.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	38
2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien	38
2.6	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	38
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	39
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	39
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	40
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	40
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	41
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	43
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	44
2.7.2.3.2	Studienpool	44
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	45
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	45
2.7.2.4.3	Ergebnisse	47
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	56
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	56
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	56
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	56
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	56
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	57
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	57
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	57
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	58
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	58
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	58
3	Kosten der Therapie	59

3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	59
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	59
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	59
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	59
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	62
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	62
3.2.1	Behandlungsdauer	63
3.2.2	Verbrauch	63
3.2.3	Kosten.....	63
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	63
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	63
3.2.6	Versorgungsanteile	64
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	64
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	66
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	66
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	66
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	68
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	69
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
5	Literatur	73
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen und Morbidität in der Studie RHAP	76
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ixezumab.....	3
Tabelle 3: Ixezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ixezumab.....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab.....	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab	14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab.....	17
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab	18
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab	20
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab.....	21
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab	23
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab	25
Tabelle 14: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab	31
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ixezumab vs. Adalimumab...	34
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab	36
Tabelle 17: Ixezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
Tabelle 18: Ixezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	66
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	68
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	69
Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab.....	76
Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidität) – ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab.....	77

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARD	Biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
BSA	Body Surface Area
CASPAR	Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
DAS	Disease Activity Score
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDI-B	Leeds Dactylitis Index – Basic
LEI	Leeds Enthesitis Index
MCS	Mental Component Summary
MD	Mittelwertdifferenz
MDA	Minimal Disease Activity
MMRM	Mixed-Model repeated Measure (gemischtes Modell mit wiederholten Messungen)
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NRI	Non-Responder-Imputation
NRS	Numeric Rating Scale
PAP	Patient Assessment of Pain
PASI	Psoriasis Area und Severity Index
PatGA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
PCS	Physical Component Summary
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form-36 Health Survey

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
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 20.02.2018 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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, Patientinnen und 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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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 der Dossierbewertung 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 34 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ 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: ▪ 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	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ 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	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen 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 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: Ixezumab – 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.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab 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 4 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ixezumab.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ixezumab

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

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis ohne ungünstige Prognosefaktoren
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die erstmals für die Behandlung mit einem biotechnologisch hergestellten DMARD (bDMARD) infrage kommen
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben.

Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die Fragestellungen und die zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Nutzenbewertung von Ixezumab bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis angepasst [3]. 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 bDMARD ansprechen. Während Fragestellung b. identisch mit der Fragestellung 3 laut Tabelle 4 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). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wählt er Adalimumab. Diese Unterlagen sind auch nach Änderung der Patientengruppen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA relevant, in der Nutzenbewertung wird aber geprüft, ob in die relevanten Studien Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die eigentlich Fragestellung 1 zuzuordnen sind. Weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 3 bestimmt der pU eine zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis ohne ungünstige Prognosefaktoren

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Die Angaben zu diesem Kapitel entfallen, da der pU Fragestellung 1 in seinem Dossier nicht bearbeitet.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis ohne ungünstige Prognosefaktoren vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis

Arthritis ohne ungünstige Prognosefaktoren keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 1 keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ixezumab (Stand zum 10.01.2018)
- bibliografische Recherche zu Ixezumab (letzte Suche am 27.11.2017)
- Suche in Studienregistern zu Ixezumab (letzte Suche am 28.11.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ixezumab (letzte Suche am 07.03.2018)

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: Ixezumab vs. Adalimumab

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

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
RHAP	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA, die bislang keine Therapie mit bDMARD erhalten haben	Ixezumab Q4W (N = 107) Ixezumab Q2W (N = 103) ^b Adalimumab (N = 101) Placebo (N = 106) ^b davon relevante Teilpopulation ^c : Ixezumab Q4W: n = 51 Adalimumab: n = 56	Screening: bis zu 30 Tage Behandlung: 24 Wochen (+ optionale Extensionsphase mit Ixezumab für 28 Wochen) Beobachtung: mindestens 12 Wochen nach Ende der Behandlung oder optionale Langzeit-Extensionsphase	114 Zentren in Belgien, Bulgarien, Estland, Frankreich, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Vereinigtes Königreich, Tschechische Republik, Ukraine, USA 01/2013–laufend Datenbankschluss für die 24-Wochen-Analyse: 26.02.2015	primär: Verbesserung der Gelenksymptomatik (ACR20) sekundär: Krankheitsaktivität, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<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: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber einem oder mehreren csDMARDs und ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis (PASI ≤ 10 und BSA ≤ 10) (Erläuterung siehe Text).</p> <p>ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; bDMARD: biologisches DMARD; BSA: betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area); csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Adalimumab

Studie	Intervention	Vergleich
RHAP	<p>Ixekizumab s. c. Woche 0: 2-mal 80 mg Woche 2–24: 1-mal 80 mg alle 4 Wochen (Woche 4, 8, 12 usw.) +</p> <p>Adalimumab-Placebo alle 4 Wochen (Woche 0, 2, 6, 10 usw.)</p> <p>bei unzureichendem Ansprechen^a zu Woche 16: Erhalt einer Notfalltherapie^b und Fortsetzen der Ixekizumab-Therapie bis Woche 24</p> <p>Vorbehandlung: nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bDMARD-Therapie für PsA oder biologische Therapie für Psoriasis ▪ parenterale Glukokortikoide innerhalb 6 Wochen vor der Randomisierung ▪ Opiat-Analgetika (> 30 mg Morphin oder Äquivalent) innerhalb 6 Wochen vor der Randomisierung ▪ systemische Psoriasisstherapie (außer Methotrexat, Kortikosteroide oder Fototherapie) innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung oder topische Psoriasisstherapie innerhalb 2 Wochen vor der Randomisierung ▪ Natalizumab oder andere Integrin α4-Inhibitoren ▪ andere csDMARDs als Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin innerhalb der 8 Wochen vor Randomisierung <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ NSARs, COX-2 Inhibitoren, beibehalten der stabilen Dosis, Anpassungen nur im Rahmen der Notfalltherapie csDMARD (Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin): beibehalten der stabilen Dosis vor Studienbeginn ▪ orale Kortikosteroide (< 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent), beibehalten der stabilen Dosis innerhalb von 4 Wochen vor Baseline ▪ milde topische Kortikosteroide (für die Anwendung im Gesicht, Achselhöhle oder Genitalbereich) ▪ die Kombination Methotrexat + Leflunomid war aus Sicherheitsgründen nicht erlaubt 	<p>Adalimumab s. c. Woche 0: 1-mal 40 mg Woche 2–24: 1-mal 40 mg alle 2 Wochen +</p> <p>Ixekizumab-Placebo alle 4 Wochen (Woche 0, 4, 8, 12 usw.)</p> <p>bei unzureichendem Ansprechen^a zu Woche 16: Erhalt einer Notfalltherapie^b sowie Absetzen von Adalimumab und Auswaschphase mit Placebo bis Woche 24</p>
<p>a: Definiert als 20 % Verringerung der Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke. b: Beschränkt auf Anpassung der NSAID-, Opiat-, DMARD-, oder oralen Kortikosteroid-Dosis oder Einnahme eines weiteren DMARDs. Maximal 1 i. a. Kortikosteroid-Injektion pro Jahr war erlaubt. csDMARD: konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; COX: Cyclooxygenase; i. a.: intraartikulär; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; PsA: Psoriasis Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; vs.: versus</p>		

Beschreibung des Studiendesigns

Die Studie RHAP ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie. In den relevanten Studienarmen wurde Ixekizumab mit Adalimumab verglichen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, definiert gemäß der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR) [4], eingeschlossen. Darüber hinaus sollten bei den Patientinnen und Patienten jeweils

mindestens 3/68 druckschmerzhafte und 3/66 geschwollene Gelenke vorliegen. Es sollte mindestens 1 krankheitsbedingter radiologisch gezeigter Gelenkschaden der Hand- oder Fußgelenke oder ein C-reaktives-Protein(CRP)-Wert > 6 mg/l vorliegen und die Patientinnen und Patienten sollten psoriatische Plaques der Haut zeigen oder in der Vergangenheit gezeigt haben. In die Studie wurden somit keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die demnach Fragestellung 1 zuzuordnen wären. Die aktive Psoriasis Arthritis sollte seit mindestens 6 Monaten bestätigt sein. In die Studie wurden unbehandelte sowie mit einem konventionellem synthetischen (cs)DMARD vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Eine Vorbehandlung mit einem bDMARD war nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 208 Patientinnen und Patienten in die relevanten Studienarme randomisiert und einer Behandlung mit Ixezumab (N = 107) oder Adalimumab (N = 101) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land und Vorbehandlung mit einem csDMARD (csDMARD-naiv, vorbehandelt oder aktuelle csDMARD-Therapie). Die Verblindung wurde in Form eines Doppel-Dummy-Designs gewährleistet.

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema behandelt. Eine Begleitbehandlung mit einem konventionellen synthetischen (cs)DMARD (Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin) unter beibehalten der stabilen Dosis vor Studienbeginn war erlaubt. Dies weicht von der Zulassung von Ixezumab dahin gehend ab, dass Ixezumab nur allein oder in Kombination mit Methotrexat zugelassen ist. Für die Nutzenbewertung bleibt dies ohne Relevanz, da der Anteil der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der Studie RHAP, die ein anderes csDMARD als Methotrexat erhielten, deutlich unter 20 % lag. Abgesehen von dieser Abweichung entsprach die Behandlung in der Studie jeweils den Vorgaben der Fachinformationen von Ixezumab und Adalimumab [5,6]. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen, danach konnten die Patientinnen und Patienten freiwillig an einer Extensionsphase teilnehmen. Patientinnen und Patienten aus dem Ixezumab-Arm wurden weiter mit Ixezumab behandelt, diejenigen aus dem Adalimumab-Arm konnten nach einer 8-wöchigen Auswaschphase auf eine Behandlung mit Ixezumab wechseln. Alle Patientinnen und Patienten wurden für mindestens 12 Wochen nachbeobachtet.

Patientinnen und Patienten, die zu Woche 16 der Behandlung nur ein unzureichendes Ansprechen (definiert als < 20 % Verringerung der Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke) zeigten, sollten eine Notfalltherapie erhalten. Diese war beschränkt auf Modifikationen der in der Studie erlaubten Begleitmedikationen (siehe Tabelle 7). Patientinnen und Patienten im Ixezumab-Arm wurden bei unzureichendem Ansprechen weiter mit Ixezumab behandelt und erhielten die Notfallmedikation zusätzlich. Im Adalimumab-Arm wurde auf Placebo umgestellt und die Patientinnen und Patienten wurden nur mit der Notfallmedikation behandelt, nach Woche 24 konnten sie im Rahmen der Extensionsphase auf eine Behandlung mit Ixezumab wechseln. Patientinnen und Patienten, die zu Woche 16 der Behandlung nur ein unzureichendes Ansprechen zeigten und

Notfallmedikation erhielten, wurden ab diesem Zeitpunkt für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Nichtansprecher gewertet.

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 unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Studie RHAP ist noch laufend. Die Bewertung basiert auf dem prädefinierten Datenschnitt der 24-Wochen-Analyse vom 26.02.2015.

Für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation

Die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen. Gemäß der Fachinformation von Ixezumab sollten die Patientinnen und Patienten unzureichend auf eine vorherige Behandlung mit einem DMARD angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben [6]. 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 (Behandlungsschema für mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis: In den ersten 12 Wochen Ixezumab Q2W, danach Q4W). 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 (definiert als Psoriasis Area und Severity Index [PASI] > 10 und Body Surface Area [BSA] > 10 %) ausschließt. Die in die vom pU vorgelegte Teilpopulation eingegangenen Patientinnen und Patienten (N = 51 im Ixezumab-Arm und N = 56 im Adalimumab-Arm) wurden zwar 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. Für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis und mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis legt der pU keine Daten vor.

Charakteristika der Patientenpopulation

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

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab

Studie Charakteristika Kategorie	Ixezumab	Adalimumab
RHAP	N ^a = 51	N ^a = 56
Alter [Jahre], MW (SD)	50 (11)	48 (11)
Geschlecht [w / m], %	65 / 35	59 / 41
ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
weiß	48 (94,1)	53 (94,6)
andere	3 (5,9 ^b)	3 (5,4 ^b)
Zeit seit der Diagnose [Jahre], MW (SD)	11,1 (11,2)	7,9 (6,0)
DAS 28 [CRP] Score, MW (SD)	4,8 (1,1)	4,8 (1,0)
PASI Score, MW (SD)	3,3 (2,5)	2,6 (2,4)
LEI > 0, n (%)	31 (60,8)	27 (48,2)
LDI-B > 0, n (%)	17 (33,3)	9 (16,1)
BSA ≥ 3 %, n (%)	25 (49,0)	29 (51,8)
NAPSI > 0, n (%)	26 (51,0)	37 (66,1)
Therapieabbruch, n (%)	7 (13,7 ^b)	1 (1,8 ^b)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation. b: eigene Berechnung BSA: Körperoberfläche (Body Surface Area); CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; k. A.: keine Angaben; LDI-B: Leeds Dactylitis Index – Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Im Wesentlichen sind die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation waren im Mittel 49 Jahre alt, zu ca. 60 % weiblich und zu über 90 % weiß. Allerdings fällt auf, dass im Ixezumab-Arm der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Daktylitis mit ca. 33 % etwa doppelt so hoch war wie im Adalimumab-Arm mit ca. 16 %. Der Anteil der Therapieabbrecher war im Ixezumab-Arm mit ca. 14 % deutlich höher als im Adalimumab-Arm mit knapp 2 %. Der Anteil der Patientinnen und Patienten die zu Woche 16 der Behandlung nur ein unzureichendes Ansprechen zeigten (siehe oben) war in beiden Studienarmen etwa gleich verteilt (Ixezumab-Arm 4 [7,8 %] und Adalimumab-Arm 5 [8,9 %]).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
RHAP	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie RHAP 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 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - minimale Krankheitsaktivität (MDA_{PASI})
 - körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI])
 - Enthesitis (Leeds Enthesitis Index [LEI])
 - Daktylitis (Leeds Dactylitis Index – Basic [LDI-B])
 - psoriatischer Fingernagelbefall (Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI])
 - Hautsymptomatik (PASI 100)
 - 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])

- Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI])
- Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - generische gesundheitsbezogene Lebensqualität (36-Item Short Form Health Survey [SF-36])
 - krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index [DLQI])
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
 - allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

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

Studie	Endpunkte																	
	Gesamtmortalität	Minimale Krankheitsaktivität (MDA _{PASI})	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Enthesitis (LEI)	Daktylitis (LDI-B)	Psoriatischer Fingernagelbefall (NAPSI)	Hautsymptomatik (PASI 100)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gelenkschmerz (PAP VAS)	Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA VAS)	Fatigue (Fatigue Severity NRS)	Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI)	Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Weitere spezifische UEs ^a
RHAP	j	j	j	j	j	n ^b	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j

a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UE)“, „ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)“
b: keine verwertbaren Daten (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HAQ -DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; j: ja; LDI-B: Leeds Dactylitis Index – Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; MDA: Minimal Disease Activity; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: nein; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PAP: Patient Assessment of Pain; PASI Psoriasis Area Severity Index; PatGA: Patient’s Global Assessment of Disease Activity;
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

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. Adalimumab

Studie	Studienebene	Endpunkte																	
		RHAP	N	N	H ^b	H ^b	N	N	- ^c	H ^b	N	N	N	N	N	N	N	H ^b	N

a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UE)“, „ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)“
b: unbekannter Anteil ersetzter Werte
c: keine verwertbaren Daten
H: hoch; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LDI-B: Leeds Dactylitis Index – Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; MDA: Minimal Disease Activity; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PAP: Patient Assessment of Pain; PASI Psoriasis Area Severity Index; PatGA: Patient’s Global Assessment of Disease Activity; 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

Mit Ausnahme der Endpunkte MDA_{PASI}, HAQ-DI, PASI 100 und DLQI wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts MDA_{PASI} wird wegen des unbekanntem Anteils in der Auswertung ersetzter Wert als hoch eingeschätzt. Für die Endpunkte HAQ-DI und DLQI ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten als Nichtansprecher ersetzt wurden. Daher wird auch das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als hoch bewertet. Für den Endpunkt PASI 100 ist der Anteil ersetzter Werte unklar, er wird deshalb ebenfalls als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt (zur Begründung siehe auch Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3).

Die Einschätzung weicht dahin gehend von der des pU ab, dass dieser alle der von ihm eingeschlossenen Endpunkte als potenziell niedrig verzerrt einschätzt.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ixekizumab mit Adalimumab bei mit Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Tabellen mit den häufigen UE finden sich in Anhang A.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ixezumab		Adalimumab		Ixezumab vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
RHAP					
Mortalität					
Gesamtmortalität	51	0 (0)	56	0 (0)	–
Morbidität					
minimale Krankheitsaktivität (MDA _{PASI}) ^c	51	18 (35,3)	56	19 (33,9)	1,04 [0,62; 1,75]; 0,921
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI Verbesserung ≥ 0,35)	51	24 (47,1)	56	27 (48,2)	0,98 [0,66; 1,45]; 0,947
psoriatischer Fingernagelbefall – Erscheinungsfreiheit (NAPSI = 0)	keine verwertbaren Daten				
Hautsymptomatik					
Remission (PASI 100)	51	22 (43,1)	56	12 (21,4)	2,01 [1,11; 3,64]; 0,016
<i>PASI 90 (ergänzend dargestellt)</i>	<i>51</i>	<i>27 (52,9)</i>	<i>56</i>	<i>14 (25,0)</i>	<i>2,12 [1,26; 3,57]; 0,003</i>
<i>PASI 75 (ergänzend dargestellt)</i>	<i>51</i>	<i>31 (60,8)</i>	<i>56</i>	<i>20 (35,7)</i>	<i>1,70 [1,12; 2,58]; 0,010</i>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	51	32 (62,7)	56	30 (53,6)	1,17 [0,85; 1,62]; 0,365
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	51	35 (68,6)	56	36 (64,3)	–
SUEs	51	4 (7,8)	56	4 (7,1)	1,10 [0,29; 4,16]; 0,947
Abbruch wegen UEs	51	1 (2,0)	56	0 (0,0)	3,29 [0,14; 78,96] ^d ; 0,359
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	51	17 (33,3)	56	6 (10,7)	3,11 [1,33; 7,28]; 0,004
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	51	12 (23,5)	56	13 (23,2)	1,01 [0,51; 2,01]; > 0,999

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab (Fortsetzung)

<p>a: In Auswertungen für Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten als Nichtansprecher ersetzt. Der Anteil ersetzter Werte ist unbekannt.</p> <p>b: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [7])</p> <p>c: Für die Einstufung als MDA_{PASI} Ansprecher müssen mindestens fünf der folgenden Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none">▫ $TJC (68) \leq 1$▫ $SJC (66) \leq 1$▫ $PASI \text{ Score} \leq 1$ oder $BSA \leq 3 \%$▫ $PAP \text{ VAS Score} \leq 15 \text{ mm}$▫ $PatGA \text{ VAS Score} \leq 20 \text{ mm}$▫ $HAQ-DI \text{ Score} \leq 0,5$▫ $LEI \text{ Score} \leq 1$ <p>d: Da im Adalimumab-Arm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 verwendet (Addition vom Wert 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit).</p> <p>BSA: betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area); DLQI: Dermatology Life Quality Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MDA: Minimal Disease Activity; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Adalimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab			Adalimumab			Ixekizumab vs. Adalimumab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^b	
RHAP							
Morbidity							
Enthesitis (LEI) ^c	k. A.	1,4 (1,68)	-0,97 (0,19)	k. A.	1,5 (1,90)	-0,29 (0,20)	-0,68 [-1,15; -0,21]; 0,005
Daktylitis (LDI-B) ^c	k. A.	23,5 (57,01)	-17,18 (0,54)	k. A.	14,8 (43,10)	-17,61 (0,55)	-0,43 [-0,84; 1,71]; 0,502
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	k. A.	58,42 (20,38)	10,67 (3,14)	k. A.	58,20 (19,48)	11,86 (3,13)	-1,19 [-8,85; 6,47]; 0,759
Gelenkschmerz (PAP VAS) ^c	k. A.	53,31 (20,73)	-28,92 (3,42)	k. A.	57,31 (20,33)	-28,16 (3,37)	-0,76 [-9,35; 7,84]; 0,861
patientenberichtete globale Krankheits- aktivität (PatGA VAS) ^c	k. A.	57,45 (21,40)	-35,64 (3,29)	k. A.	58,76 (20,19)	-30,50 (3,25)	5,15 [-13,32; 3,03]; 0,214
Fatigue (Fatigue Severity NRS) ^c	k. A.	5,53 (2,39)	-1,71 (0,33)	k. A.	5,11 (2,64)	-1,25 (0,33)	-0,46 [-1,27; 0,35]; 0,263
Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI) ^c	k. A.	5,41 (1,81)	-2,30 (0,31)	k. A.	5,29 (2,15)	-1,89 (0,30)	-0,41 [-1,16; 0,33]; 0,274
Anzahl druck- schmerzhafter Gelenke ^c	k. A.	19,00 (13,10)	-13,96 (1,19)	k. A.	17,54 (12,88)	-10,80 (1,17)	-3,16 [-6,07; -0,26]; 0,034
Anzahl geschwollener Gelenke ^c	k. A.	10,61 (7,97)	-7,87 (0,55)	k. A.	9,30 (6,48)	-6,22 (0,55)	-1,64 [-2,99; -0,30]; 0,017
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 PCS ^d	k. A.	33,0 (10,02)	7,40 (1,32)	k. A.	34,2 (9,37)	5,67 (1,31)	1,73 [-1,43; 4,89]; 0,281
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	k. A.	14,2 (3,38)	2,02 (0,50)	k. A.	14,1 (3,74)	2,34 (0,50)	-0,32 [-1,51; 0,87]; 0,593
körperliche Funktionsfähigkeit	k. A.	18,5 (4,88)	3,73 (0,67)	k. A.	19,6 (5,26)	2,37 (0,66)	1,35 [-0,26; 2,96]; 0,099
körperliche Rollenfunktion	k. A.	11,3 (4,27)	3,20 (0,56)	k. A.	11,4 (3,97)	2,46 (0,56)	0,74 [-0,61; 2,09]; 0,278
körperliche Schmerzen	k. A.	6,0 (1,94)	2,02 (0,33)	k. A.	6,1 (1,83)	1,74 (0,33)	0,28 [-0,53; 1,09]; 0,495

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Adalimumab (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ixekizumab			Adalimumab			Ixekizumab vs. Adalimumab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^b	
SF-36 MCS ^d	k. A.	47,7 (12,28)	5,56 (1,25)	k. A.	46,5 (11,25)	5,92 (1,24)	-0,35 [-3,33; 2,63]; 0,816
emotionale Rollenfunktion	k. A.	11,9 (2,64)	1,62 (0,27)	k. A.	11,8 (2,86)	1,61 (0,27)	0,01 [-0,63; 0,65]; 0,975
psychisches Wohlbefinden	k. A.	18,0 (4,44)	2,37 (0,49)	k. A.	17,9 (4,16)	2,17 (0,49)	0,19 [-0,98; 1,37]; 0,747
soziale Funktionsfähigkeit	k. A.	7,4 (2,01)	1,38 (0,22)	k. A.	7,2 (2,10)	1,33 (0,22)	0,05 [-0,47; 0,56]; 0,857
Vitalität	k. A.	10,8 (3,45)	1,95 (0,55)	k. A.	10,7 (3,58)	1,79 (0,54)	0,16 [-1,17; 1,49]; 0,814

a: Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten in die jeweilige Auswertung eingegangen sind. Es kann jedoch geschlossen werden, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, pro Behandlungsarm jeweils unter 15 % liegt; vgl. Abschnitt 2.4.2.2.

b: Änderungen zum Studienende im Vergleich zum Studienanfang und Mittelwertdifferenzen aus MMRM-Auswertung der ITT-Population. Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Visite, geografische Region und csDMARD-Erfahrung, den Baseline Wert als Kovariate sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung

c: Negative Änderungen bedeuten Verbesserung; eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für Ixekizumab.

d: Positive Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung, eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet ein Vorteil für die Testintervention.

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; csDMARD: konventionelles synthetisches Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDI-B: Leeds Dactylitis Index – Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Summenscore psychische Gesundheit; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; PAP: Patient Assessment of Pain; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PCS: Summenscore körperliche Gesundheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials für die Endpunkte MDA_{PASI}, HAQ-DI, PASI 100 und DLQI maximal Anhaltspunkte und für alle anderen Endpunkte maximal 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Minimale Krankheitsaktivität (MDA_{PASI})

Für den Endpunkt minimale Krankheitsaktivität erhoben mit dem MDA_{PASI} 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus erhoben mit dem HAQ-DI 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Enthesitis (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 Effektes 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.

Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem LEI von 0 zu Woche 24 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Allerdings gehen in die vom pU herangezogenen Analysen nur diejenigen Patienten ein, die zu Studienbeginn eine Enthesitis zeigten.

Daktylitis (LDI-B)

Für den Endpunkt Daktylitis erhoben mit dem 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Psoriatischer Fingernagelbefall (NAPSI)

Für den Endpunkt psoriatischer Fingernagelbefall erhoben mit dem NAPSI liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Hautsymptomatik (PASI 100)

Für den Endpunkt Hautsymptomatik, erhoben mit dem 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU insofern ab, dass dieser einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gelenkschmerz (PAP VAS)

Für den Endpunkt Gelenkschmerz erhoben mit der PAP VAS 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA VAS)

Für den Endpunkt patientenberichtete globale Krankheitsaktivität erhoben mit der PatGA VAS 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Fatigue (Fatigue Severity NRS)

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mit der Fatigue Severity NRS 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI)

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans erhoben mit dem 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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 Effektes 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keinen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

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 Effektes 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keinen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für den SF-36 werden die Mental Component Summary (MCS; mentale Summenskala) und die Physical Component Summary (PCS; körperliche Summenskala) getrennt betrachtet. Es 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUE und 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insofern, dass er einen geringeren Zusatznutzen ableitet.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Region (Europa / Rest der Welt)
- Schweregrad (CRP \leq 6 mg/L vs. $>$ 6 mg/L)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $<$ 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen.

Tabelle 14: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab

Studie	Ixezumab		Adalimumab		Ixezumab vs. Adalimumab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
RHAP						
Minimale Krankheitsaktivität (MDA_{PASI})						
geografische Region						
Europa	37	10 (27,03)	44	16 (36,36)	0,74 [0,38; 1,44]	0,515 ^a
Rest der Welt	14	8 (57,14)	12	1 (8,33)	6,86 [0,99; 47,27]	0,011 ^a
gesamt					Interaktion:	0,033 ^b
a: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [7])						
b: p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität						
KI: Konfidenzintervall; MDA: Minimal Disease Activity; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASI Psoriasis Area Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Minimale Krankheitsaktivität (MDA_{PASI})

Für den Endpunkt minimale Krankheitsaktivität erhoben mit dem MDA_{PASI} zeigt sich für die relevante Teilpopulation eine Interaktion durch das Merkmal Region. Für Patientinnen und Patienten der Region Rest der Welt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixezumab gegenüber Adalimumab. Für Patientinnen und Patienten aus Europa zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der vorliegenden Konstellation sind die Ergebnisse aus der Region Europa relevant und werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. 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.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Hauptsymptomatik erhoben mit dem PASI 100

Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei der Remission (PASI 100) handelt (schwer- oder nicht schwerwiegend), hängt von der Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten ab, insbesondere der Schwere und des Grads der Beeinträchtigung durch ihre Symptome, die mit PASI gemessen werden (Rötung, Dicke und Schuppung der psoriatischen Plaques).

Für die Einschätzung der Schwere der Symptome wird auf die Daten zu Studienbeginn zurückgegriffen. Aus der für die Bewertung relevanten Teilpopulation der Studie RHAP waren Patientinnen und Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis (PASI > 10 und BSA > 10) ausgeschlossen (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Der Endpunkt wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt als schwerwiegendes / schweres Symptom / Folgekomplikationen einordnet.

Enthesitis, Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke

Der pU legt im Dossier keine Informationen vor, die eine Einschätzung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Enthesitis, Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke erlauben. Die Endpunkte werden deshalb der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diese Endpunkte jeweils als schwerwiegendes / schweres Symptom / Folgekomplikationen einordnet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Die in der für die Bewertung relevanten Teilpopulation aufgetretenen Ereignisse für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort waren zum weit überwiegenden Teil nicht schwerwiegend. Der Endpunkt wird deshalb der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei stetigen Endpunkten

Für die Endpunkte Enthesitis und Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke liegen jeweils statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ixezumab bezüglich der Mittelwertdifferenz vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann dabei nicht sicher eingeschätzt werden. In der Gesamtschau aller Ergebnisse fällt jedoch auf, dass sich für die patientenberichteten Endpunkte zu Gelenkschmerz, Krankheitsaktivität, körperlichen Funktionsstatus, Gesundheitszustand und auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen. Unter der Annahme, dass eine mehr als geringe Verbesserung in den Endpunkten Enthesitis sowie Anzahl druckschmerzhafter Gelenke / geschwollener Gelenke sich zumindest in einzelnen der genannten patientenberichteten Endpunkte hätte spiegeln müssen, wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf nicht mehr als gering eingeschätzt.

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ixekizumab vs. Adalimumab Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung seit Studienbeginn zu Woche 24 Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
minimale Krankheitsaktivität geografische Region Europa	27,03 % vs. 36,36 % RR: 0,74 [0,38; 1,44]; p = 0,515	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	47,1 % vs. 48,2 % RR: 0,98 [0,66; 1,45]; p = 0,947	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Enthesitis (LEI)	-0,97 vs. -0,29 MD: -0,68 [-1,15; -0,21]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß gering
Daktylitis (LDI-B)	-17,18 vs. -17,61 MD: -0,43 [-0,84; 1,71]; p = 0,502	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI) ^c	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hautsymptomatik Remission (PASI 100)	43,1 % vs. 21,4 % RR: 2,01 [1,11; 3,64]; p = 0,016 RR: 0,50 [0,27; 0,898] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	10,67 vs. 11,86 MD: -1,19 [-8,85; 6,47]; p = 0,759	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gelenkschmerz (PAP VAS)	-28,92 vs. -28,16 MD: -0,76 [-9,35; 7,84] p = 0,861	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (VAS)	-35,64 vs. -30,50 MD: 5,15 [-13,32; 3,03]; p = 0,214	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (NRS)	-1,71 vs. -1,25 MD: -0,46 [-1,27; 0,35]; p = 0,263	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitsaktivität der Spondylitis Ankylosans (BASDAI)	-2,3 vs. -1,89 MD: -0,41 [-1,16; 0,33]; p = 0,274	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke	-13,96 vs. -10,80 MD: -3,16 [-6,07; -0,26]; p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß gering

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ixekizumab vs. Adalimumab Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung seit Studienbeginn zu Woche 24 Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Anzahl geschwollener Gelenke	-7,87 vs. -6,22 MD: -1,64 [-2,99; -0,30]; p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI (0 oder 1)	62,7 % vs. 53,6 % RR: 1,17 [0,85; 1,62]; p = 0,365	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36		
körperlicher Summenscore	7,40 vs. 5,67 MD: 1,73 [-1,43; 4,89]; p = 0,281	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore	5,56 vs. 5,92 MD: -0,35 [-3,33; 2,63]; p = 0,816	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	7,8 % vs. 7,1 % RR: 1,10 [0,29; 4,16]; p = 0,947	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	2 % vs. 0 % RR: 3,29 [0,14; 78,96]; p = 0,359	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33,3 % vs. 10,7 % RR: 3,11 [1,33; 7,28]; p = 0,004 RR: 0,32 [0,14; 0,75] ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23,5 % vs. 23,2 % RR: 1,01 [0,51; 2,01]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<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: die Auswertung umfasst nur Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn</p> <p>d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>h: das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig</p> <p>BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; LDI-B: Leeds Dactylitis Index – Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; MD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PAP: Patient Assessment of Pain; PASI Psoriasis Area Severity Index; 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 Adalimumab

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hautsymptomatik (PASI 100): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering ▪ Enthesitis: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering ▪ Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke: jeweils Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering 	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich
PASI: Psoriasis Area Severity Index; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich auf der Seite der positiven Effekte mehrere Anhaltspunkte mit dem Ausmaß gering. Dem gegenüber steht auf der Seite der negativen Effekte ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich. Dieser wiegt die positiven Effekte jedoch nicht gänzlich auf.

Zusammenfassend ergibt sich für bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Eli Lilly and Company. A multicenter, randomized, double-blind, active and placebo-controlled 24-week study followed by long-term evaluation of efficacy and safety of ixekizumab (LY2439821) in biologic disease-modifying antirheumatic drug-naive patients with active psoriatic arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 19.03.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002326-49.

Eli Lilly and Company. A study of ixekizumab in participants with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.10.2017 [Zugriff: 19.03.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695239>.

Eli Lilly and Company. A study of ixekizumab in participants with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.10.2017 [Zugriff: 19.03.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01695239>.

Mease PJ, Van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL et al. Ixezumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 79-87.

Eli Lilly and Company. A multicenter, randomized, double-blind, active and placebo-controlled 24-week study followed by long-term evaluation of efficacy and safety of ixekizumab (LY2439821) in biologic disease-modifying antirheumatic drug-naive patients with active psoriatic arthritis: study IIF-MC-RHAP; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Eli Lilly and Company. A multicenter, randomized, double-blind, active and placebo-controlled 24-week study followed by long-term evaluation of efficacy and safety of ixekizumab (LY2439821) in biologic disease-modifying antirheumatic drug-naive patients with active psoriatic arthritis: study IIF-MC-RHAP; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben.

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ixezumab (Stand zum 10.01.2018)
- bibliografische Recherche zu Ixezumab (letzte Suche am 27.11.2017)
- Suche in Studienregistern zu Ixezumab (letzte Suche am 28.11.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ixezumab (letzte Suche am 07.03.2018)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Ixezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben, vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben, keine Datenvorlegt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 3 keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 17: Ixezumab – 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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht in Teilen von der des pU ab. Fragestellung 1 wurde vom pU nicht bearbeitet, für Fragestellung 2 beansprucht der pU einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen. Für Fragestellung 3 schätzt der pU, in Übereinstimmung mit dem IQWiG, den Zusatznutzen als nicht belegt ein.

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

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Die sich für die vorliegende Nutzenbewertung aus den Vorgaben des G-BA ergebenden relevanten Fragestellungen und zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 4 dargestellt.

Der pU bearbeitet Fragestellung 1 in seinem Dossier nicht. Wie in Abschnitt 2.2 beschrieben, hat der G-BA nach Eingang des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst und Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis ohne ungünstige Prognosefaktoren) hinzugefügt.

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen) benennt der pU Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie und wählt damit eine der vom G-BA vorgegebenen Optionen.

Für Fragestellung 3 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen) verzichtet der pU auf die Benennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es begründet dies damit, dass für Fragestellung 3 keine direkt vergleichende Studie zum Nachweis des Zusatznutzens vorliege und auch die Durchführung eines indirekten Vergleichs sei aufgrund fehlender Studien nicht möglich.

Dem Vorgehen des pU für Fragestellung 2 wird gefolgt. Für Fragestellung 1 und 3 ist das Vorgehen des pU ohne Konsequenz für die Bewertung, da der pU für beide Fragestellungen keine Daten vorlegt.

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

Da der pU Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis ohne ungünstige Prognosefaktoren) nicht bearbeitet, wird diese in den folgenden Kommentaren nicht berücksichtigt.

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Der pU untersucht in seinem Dossier den Zusatznutzen von Ixezumab bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dazu unterscheidet er in seinem Dossier die folgenden 2 Populationen:

- Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen (Fragestellung 2)
- Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen haben (Fragestellung 3)

Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Einschlusskriterien

Die vom pU in Modul 4 A angeführten 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 2.7.2.4.3.

2.7.2.2 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 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (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 Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an die relevante Studie RHAP bezüglich Dauer, Patientenfluss, Ort und Zeitraum der Durchführung, der Therapien sowie der primären und sekundären Endpunkte zu beschreiben. Diesem Vorgehen wird weitgehend gefolgt, jedoch werden Einschlusskriterien für die Patienten und zusätzliche Angaben zum Studiendesign ergänzt.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt eine Reihe von Merkmalen zur Charakterisierung der in die Studie RHAP eingeschlossenen Patienten. Diese Merkmale sind weitgehend ausreichend, es werden einige Merkmale zur Krankheitsschwere ergänzt (Enthesitis, Daktylitis und Nagelpsoriasis).

Endpunkte

Der pU beschreibt 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 2.7.2.4.3 beschrieben.

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 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Statistische Methodik und Effektmaße

Bei dichotomen Endpunkten wird in der Nutzenbewertung das vom pU vorgelegte relative Risiko (RR) für den Vergleich der Behandlungsgruppen herangezogen. Falls kein Ereignis in einer Behandlungsgruppe vorliegt, hat der pU bei der Berechnung eine Stetigkeitskorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellohäufigkeiten) durchgeführt. Anstelle der vom pU vorgelegten Ergebnisse aus einem exakten Fisher-Test werden die aus eigener Berechnung stammenden Ergebnisse aus einem unbedingten exakten Test (CSZ-Methode nach [7]) verwendet. Bei Endpunkten der Kategorie Morbidität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität hat der pU bei seiner Auswertung Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten als Nichtansprecher ersetzt (Non-Responder-Imputation [NRI]). Patientinnen und Patienten, welche ab Woche 16 aufgrund des Nichtansprechens auf die Therapie für eine Notfallmedikation infrage kamen, wurden von ihm ab diesem Zeitpunkt ebenso als Nichtansprecher gewertet.

Bei Endpunkten, die über die Veränderung seit Studienbeginn operationalisiert sind, wird die vom pU vorgelegte Mittelwertdifferenz (MD) aus der Auswertung über ein gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) herangezogen. Der pU gibt an, dass für Patientinnen und Patienten des Adalimumab-Arms, welche in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen, ab diesem Zeitpunkt die Werte durch ihn als fehlend angenommen wurden. Ob dies auch der Fall für die entsprechenden Patientinnen und Patienten des Ixezumab-Arms war, gibt er nicht an. Bei den Auswertungen für die gesamte Studienpopulation wurde laut Studienbericht dahin gehend jedoch keine Unterscheidung zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen. Dies wird daher auch für die vorgelegten Ergebnisse für die relevante Teilpopulation angenommen.

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 an, dass keine Sensitivitätsanalysen dargestellt werden. Er begründet dies mit den aus seiner Sicht geringen Abbruchraten und fehlenden Verzerrungsaspekten.

Der pU hat in seinen Hauptanalysen bei binär ausgewerteten Endpunkten der Kategorien Morbidität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität eine NRI vorgenommen. Den jeweiligen Anteil ersetzter Werte gibt der pU für die Auswertungen jedoch nicht an.

Für die patientenberichteten Endpunkte macht der pU zwar Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit vollständigem Fragebogen in Woche 24. Jedoch ist nicht klar, ob die Erhebungen all dieser Personen in die Auswertung eingegangen sind oder ob sie teilweise mittels NRI ersetzt wurden, obwohl sie vorlagen. Möglich ist beispielsweise, dass darunter auch die Patientinnen und Patienten sind, die in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen. Diese wurden nämlich laut Studienbericht alle bis Woche 24 behandelt und müssten somit befragt worden sein. Gleichzeitig liegt die Information vor, dass diese Patientinnen und Patienten als Nichtansprecher ersetzt wurden.

Für den Endpunkt Minimale Krankheitsaktivität (MDA_{PASI}) liegen keinerlei Informationen zum Anteil ersetzter Werte vor.

Da der pU keine Angaben dazu macht, wie viele Werte in den jeweiligen Responderanalysen ersetzt wurden, ist unklar, ob eine Überprüfung der Ergebnisse durch Sensitivitätsanalysen in Form von anderen Ersetzungsstrategien sinnvoll gewesen wäre.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (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

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienlisten des pU unvollständig sind.

Bibliografische Recherche

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs 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.

Dabei wurden keine weiteren relevanten Studien zu Ixezumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen) umfasst die Studie RHAP. Für Fragestellung 3 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen haben) identifiziert der pU keine relevante Studie.

Die vom pU eingeschlossene Studie RHAP ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab geeignet und wird für Fragestellung 2 eingeschlossen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da der pU nur für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen) eine Studie vorlegt, beziehen sich die folgenden Kommentare ausschließlich auf Fragestellung 2.

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (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 Studiendesign der Studie RHAP ist nachvollziehbar beschrieben.

Population

In die Studie RHAP wurden Erwachsene mit aktiver Psoriasis Arthritis eingeschlossen, die noch keine Therapie mit einem bDMARD erhalten hatten. Wie in Abschnitt 2.4.1.2 beschrieben, legt der pU im Dossier Auswertungen der relevanten Teilpopulation der Studie vor.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU schätzt die Ergebnisse der vom ihm eingeschlossenen Studie als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ein.

Zur Begründung vergleicht er die Patientencharakteristika der Studie RHAP mit denen der Kerndokumentation Rheuma [9]. Der pU argumentiert, hinsichtlich der demografischen Daten zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Populationen. Die Patienten in der Kerndokumentation Rheuma seien etwas länger erkrankt als in der Studie RHAP. Indikatoren der Krankheitsschwere lägen bei den Patientinnen und Patienten in der Studie RHAP etwas über denen der Kerndokumentation Rheuma. Im Wesentlichen seien die beiden Populationen vergleichbar.

Weitere Informationen zu Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext legt der pU nicht vor.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse der Studie RHAP bewertet der pU als niedrig. Der Bewertung wird gefolgt, obwohl sich hinsichtlich einer vorhandenen Daktylitis zu Studienbeginn ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt (Ixekizumab: 33,3 % vs. Adalimumab: 16,1 %). Dieser ist auch bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation vorhanden. Da keine Hinweise auf Probleme bei der Randomisierung vorliegen, ergibt sich hieraus kein endpunktübergreifender Verzerrungsaspekt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten als niedrig. Der Bewertung wird nicht für alle in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte gefolgt.

Die Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis operationalisiert und mittels RR ausgewertet wurden, werden jeweils aufgrund eines unbekanntem Anteils ersetzter Werte als potenziell hoch verzerrt bewertet. Im Folgenden erfolgt endpunktweise eine Erläuterung:

Bezüglich des Endpunkts minimale Krankheitsaktivität (MDA_{PASI}) liegen keinerlei Angaben zum Anteil ersetzter Werte vor.

Für die patientenberichteten Endpunkte körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) macht der pU zwar Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit vollständigem Fragebogen zu Woche 24 (HAQ-DI: 88,2 % vs. 87,5 %; DLQI: 86,3 % vs. 87,5 % [jeweils Ixekizumab vs. Adalimumab]), jedoch ist ohne weitere Erläuterung nicht klar, ob beziehungsweise wie viele der Patientinnen und Patienten, die in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen, trotz vorliegender Erhebung als Nichtansprecher ersetzt wurden. Daher wird auch das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse als hoch bewertet.

Für den Endpunkt Remission der Hautsymptomatik (PASI 100) wird abweichend vom pU die Auswertung auf Basis der gesamten relevanten Teilpopulation als relevant betrachtet; siehe zur Begründung Abschnitt 2.7.2.4.3. Bei dieser Auswertung werden jedoch diejenigen Patientinnen und Patienten ohne psoriatische Plaques zu Studienbeginn als Nichtansprecher ersetzt. Der pU gibt nicht an, anhand welchen Schwellenwertes beurteilt wird, ob eine Patientin bzw. ein Patient zu Studienbeginn psoriatische Plaques hat; es wird davon ausgegangen, dass es sich um die Patientinnen und Patienten mit einem BSA = 0 % zu Studienbeginn handelt. Auf wie viele Patientinnen und Patienten dies zutrifft, wird in den Unterlagen nicht angegeben. Aus den Angaben zu Minimum und 1. Quartil der BSA-Werte zu Studienbeginn lässt sich zwar schließen, dass im Ixekizumab-Arm keine Patientin und kein Patient einen BSA = 0 % zu Studienbeginn hatte, jedoch lässt sich für den Adalimumab-Arm keine genaue Anzahl ableiten. Es kann sich um 1 (2 %) bis 13 (23 %) der Patientinnen und Patienten handeln. Aufgrund ähnlicher Mittelwerte und Standardabweichungen in beiden

Behandlungsarmen wird von einer geringen Anzahl auch im Adalimumab-Arm ausgegangen, sodass das Ergebnis zwar herangezogen wird; jedoch wird das Verzerrungspotenzial wegen der beschriebenen Unklarheit bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten ohne psoriatische Plaques zu Studienbeginn, die als Nichtansprecher ersetzt wurden, und möglicherweise weiteren Ersetzungen aus anderen Gründen als hoch bewertet.

Die Ergebnisse der Endpunkte, die über die Veränderung seit Studienbeginn operationalisiert und mittels MMRM-Analyse ausgewertet wurden, werden dem pU folgend als potenziell niedrig verzerrt bewertet (Enthesitis [LEI], Daktylitis [LDI-B], Gesundheitszustand [EQ-5D], Gelenkschmerz [PAP VAS], patientenberichtete globale Krankheitsaktivität [PatGA VAS], Ermüdung [Fatigue Severity NRS], Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans [BASDAI], Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, gesundheitsbezogene Lebensqualität [SF-36 PCS und MCS]). Es liegen zwar keine Angaben darüber vor, wie viele Patientinnen und Patienten exakt in die jeweilige Auswertung eingegangen sind, jedoch legt der pU mit den Studienunterlagen Ergebnisse pro Erhebungszeitpunkt vor, in denen sich auch Angaben zur jeweiligen Anzahl von Patientinnen und Patienten mit vollständiger Erhebung befinden. Diese entspricht für alle Endpunkte und zu allen Zeitpunkten einem Anteil von jeweils mehr als 84 % pro Behandlungsarm.

Auch die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs sowie der spezifischen UEs werden jeweils als potenziell niedrig verzerrt bewertet. Der pU hat das Verzerrungspotenzial für die UE-Endpunkte gemeinsam als niedrig bewertet. Die gemeinsame Bewertung ist zwar nicht adäquat, da auch bei diesen Endpunkten grundsätzlich verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen können; dies wird aber im vorliegenden Fall nicht relevant.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Morbidität

Verringerung der Krankheitsaktivität

Der pU benennt verschiedene Instrumente zur Erhebung der Krankheitsaktivität. Im Folgenden werden die einzelnen Instrumente kommentiert.

- Verbesserung der Gelenksymptomatik erhoben mit dem American College of Rheumatology (ACR) 70: nicht eingeschlossen

Der pU schließt für den Endpunkt Verbesserung der Gelenksymptomatik das Ansprechen basierend auf einer 70%igen Verbesserung gemäß ACR ein. Die 7 Kriterien des ACR basieren auf der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke, der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt bzw. die Patientin oder den Patienten, die Beurteilung des Schmerzes und des körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) durch die Patientin oder den Patienten und den CRP-Wert [10]. Die ACR-Ansprechkriterien wurden ursprünglich für die rheumatoide Arthritis entwickelt. In der vorliegenden Bewertung wird die Verringerung der Krankheitsaktivität anhand eines spezifisch für die Psoriasis Arthritis entwickelten Instruments bewertet (MDA_{PASI} , siehe unten).

- Krankheitsaktivität Gelenke erhoben mit dem Disease Activity Score (DAS) 28 – CRP

Der DAS28-CRP ist ein klinisches Konstrukt zur Bewertung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, bzw. CRP als Entzündungsparameter sowie der von Patientinnen und Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität [11]. Auch der DAS28-CRP wurden ursprünglich für die rheumatoide Arthritis entwickelt. In der vorliegenden Bewertung wird die Verringerung der Krankheitsaktivität anhand eines spezifisch für die Psoriasis Arthritis entwickelten Instruments bewertet (MDA_{PASI} , siehe unten).

- Minimale Krankheitsaktivität erhoben mit dem MDA_{PASI} : eingeschlossen

Der MDA wurde spezifisch für die Psoriasis Arthritis entwickelt und erfasst neben der muskuloskelettalen Krankheitsmanifestation auch die psoriatische Hautbeteiligung. In den MDA gehen 7 verschiedene Parameter ein:

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke erhoben mittels $TJC68 \leq 1$
- Anzahl der geschwollenen Gelenke erhoben mittels $SJC66 \leq 1$
- Hautsymptomatik erhoben mittels $PASI \leq 1$ bzw. $sPGA (0,1)$ oder $BSA \leq 3 \%$
- Gelenkschmerzen erhoben mittels $PAP VAS \leq 15 \text{ mm}$
- Krankheitsaktivität gemäß Patient erhoben mittels $PatGA VAS \leq 20 \text{ mm}$
- Körperlicher Funktionsstatus erhoben mittels $HAQ-DI \leq 0,5$
- Anzahl inflammatorischer Enthesiden ≤ 1 ermittelt anhand des LEI

Eine minimale Krankheitsaktivität liegt vor, wenn mindestens 5 der 7 Kriterien erfüllt werden [12]. Der MDA umfasst die wichtigsten der für die Psoriasis Arthritis relevanten Endpunkte [13] und ist geeignet das Therapieziel niedrige Krankheitsaktivität abzubilden [14].

Der pU legt 2 verschiedene Versionen des MDA vor. Die Hautsymptomatik wurde in der ersten Version auf Basis des PASI (MDA_{PASI}) und in der 2. Version auf Basis einer globalen Einschätzung durch den Arzt ein (MDA_{sPGA}) erhoben. Da der PASI ein validiertes Instrument

zum Erfassen der Hautsymptomatik darstellt, wird für die Nutzenbewertung der MDA_{PASI} herangezogen. Patienten, die zu Studienbeginn keine oder geringe Hautsymptomatik ($BSA \leq 3$) oder Enthesitis ($LEI \leq 1$) aufwiesen, gingen als Nichtansprecher in die Auswertung ein. Dieses Vorgehen ist im statistischen Analyseplan präspezifiziert. Für die Nutzenbewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienende MDA_{PASI} erreicht haben, dargestellt.

Weitere Morbiditätsendpunkte

- Anzahl druckschmerzhafter und Anzahl geschwollener Gelenke: eingeschlossen

In der Studie RHAP wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit und 66 Gelenke auf Schwellung untersucht. Es wird das Vorhandensein von Symptomatik an jedem Gelenk (0 vs. 1) ermittelt. Der pU legt Auswertung für die Änderung der Anzahl druckschmerzhafter bzw. geschwollener Gelenke gegenüber Studienbeginn vor. Diese werden für die Bewertung herangezogen.

- Enthesitis erhoben mit dem LEI: eingeschlossen

Enthesitis wurde in der Studie RHAP mit dem LEI erhoben. Dabei wird die Druckschmerzempfindlichkeit an 6 gelenknahen Sehnenansatzpunkten bewertet. Der Score kann Werte zwischen 0 (keine Enthesitis) und 6 (alle 6 untersuchten Ansatzpunkte sind betroffen) annehmen [15]. Der pU legt verschiedene Auswertungen des LEI vor. Dies sind zum einen Analysen des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem LEI von 0 zu Woche 24. Ein LEI von 0 ist ein sinnvolles Responsekriterium, und eine entsprechende Responderanalyse stellt die bevorzugte Auswertung dar. Allerdings gehen in die vom pU herangezogene Analyse nur diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die zu Studienbeginn eine Enthesitis zeigten. Bei dieser Art der Auswertung wird jedoch nicht berücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine Enthesitis zeigten, eine solche im Studienverlauf entwickeln können. Der pU legt zwar ebenfalls eine Responderanalyse auf Basis der gesamten Teilpopulation vor, jedoch werden dabei diejenigen Patientinnen und Patienten ohne Enthesitis zu Studienbeginn als Nichtansprecher ersetzt, obwohl offenbar auch für diese Patientinnen und Patienten Erhebungen vorliegen. Daher wird für den Endpunkt Enthesitis die Operationalisierung über die Veränderung seit Studienbeginn in der Anzahl druckschmerzhafter Sehnenansätze und das vom pU dafür vorgelegte Ergebnis aus einer MMRM-Analyse auf Basis aller Patientinnen und Patienten für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Daktylitis erhoben mit dem LDI-B: eingeschlossen

Daktylitis wurde in der Studie RHAP mit dem LDI-B erhoben. Der LDI-B misst den Schweregrad der Daktylitis, indem der Umfang jedes betroffenen Fingers/Zehs in das Verhältnis zum Umfang des jeweiligen nichtbetroffenen Fingers/Zehs auf der gegenüberliegenden Körperseite gesetzt wird. Ein Finger bzw. Zeh werden dann als betroffen angesehen, wenn der Umfang um 10 % gegenüber dem kontralateralen Finger bzw. Zeh

vergrößert ist. Wird der kontralaterale Finger bzw. Zeh ebenfalls als betroffen angesehen, wird der Umfang anhand von Normwerttabellen beurteilt. Das errechnete Verhältnis wird dann mit einem Score für Druckschmerz von entweder 0 (Druckschmerz nicht vorhanden) oder 1 (Druckschmerz vorhanden) für den jeweils betroffenen Finger / Zeh multipliziert. Die resultierenden Werte für die einzelnen Finger und Zehen wird dann addiert. Der LDI-B-Score kann Werte von 0 bis 20 annehmen, eine höherer Score zeigt einen höheren Schweregrad der Daktylitis an [16,17].

Der pU legt verschiedene Auswertungen des LDI-B vor. Dies sind zum einen Analysen des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem LDI-B von 0 zu Woche 24. Ein LDI-B von 0 (keine Daktylitis) ist ein sinnvolles Responsekriterium, und eine entsprechende Responderanalyse stellt die bevorzugte Auswertung dar. Allerdings gehen in die vom pU vorgelegten Analysen nur diejenigen Patienten ein, die zu Studienbeginn eine Daktylitis zeigten. Bei dieser Art der Auswertung wird jedoch nicht berücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine Daktylitis zeigten, eine solche im Studienverlauf entwickeln können. Aus diesem Grund sind Auswertungen auf Basis aller Patientinnen und Patienten erforderlich. Der pU legt zwar ebenfalls eine Responderanalyse auf Basis der gesamten Teilpopulation vor, jedoch werden dabei diejenigen Patientinnen und Patienten ohne Daktylitis zu Studienbeginn als Nichtansprecher ersetzt, obwohl offenbar auch für diese Patientinnen und Patienten Erhebungen vorliegen. Daher wird für den Endpunkt Daktylitis die Operationalisierung über die Veränderung seit Studienbeginn im LDI-B und das vom pU dafür vorgelegte Ergebnis aus einer MMRM-Analyse auf Basis aller Patientinnen und Patienten für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Gelenkschmerzen erhoben mit der PAP-VAS: eingeschlossen

Die Gelenkschmerzen wurden in der Studie RHAP mit einer VAS erhoben. Dabei wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, ihren Gelenkschmerz auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 100 mm (die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen) einzuschätzen. Im Dossier liegen eine Auswertung der mittleren Veränderung des Scores gegenüber Studienbeginn vor. Diese wird für die Bewertung herangezogen.

- Fatigue erhoben mit einer NRS: eingeschlossen

In der Studie RHAP bewerteten die Patienten das Ausmaß ihrer Fatigue auf einer NRS von 0 (keine Fatigue) bis 10 (stärkste vorstellbare Fatigue). Der pU legt im Dossier Auswertungen der mittleren Veränderung des Scores gegenüber Studienbeginn vor. Diese werden für die Bewertung herangezogen.

- Körperlicher Funktionsstatus erhoben mit dem HAQ-DI: eingeschlossen

Der Patientenfragebogen HAQ-DI erfasst den körperlichen Funktionsstatus und die Behinderung durch rheumatoide Arthritis. Er besteht aus den 8 Funktionsbereichen des alltäglichen Lebens: Anziehen / Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und allgemeine tägliche Aktivitäten. Die

Items zu diesen 8 Domänen werden jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet (0 = ohne Schwierigkeiten, 1 = mit einigen Schwierigkeiten, 2 = mit vielen Schwierigkeiten, 3 = unfähig zur Durchführung). Der Functional Disability Index wird als Mittelwert über die Werte der einzelnen Domänen berechnet. Er kann Werte von 0 bis 3 annehmen. Der HAQ-DI ist auch für Psoriasis Arthritis validiert [18,19]. Der pU legt Auswertungen auf Basis einer Verbesserung um 0,35 Punkte vor. Diese MID ist in der Studie präspezifiziert und ist in der Indikation Psoriasis Arthritis validiert [20]. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden für die Bewertung herangezogen.

- Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientinnen und Patienten (VAS): eingeschlossen

In der Studie RHAP wurden die Patientinnen und Patienten um eine globale Einschätzung ihrer Krankheitsaktivität auf der PatGA-VAS gebeten. Dabei sollten sie alle Domänen der Erkrankung einbeziehen. Die Krankheitsaktivität wurde auf einer VAS von 0 (keine Krankheitsaktivität) bis 100 mm (die maximal vorstellbare Krankheitsaktivität) eingeschätzt. Der pU legt im Dossier eine Auswertung der mittleren Veränderung des Scores gegenüber Studienbeginn vor. Diese wird für die Bewertung herangezogen.

- Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (VAS): nicht eingeschlossen

In der Studie RHAP schätzte der behandelnde Arzt die Krankheitsaktivität des Patienten auf einer 100 mm VAS ein, wobei ein Wert von 0 mm „keine Krankheitsaktivität“ und ein Wert von 100 mm „höchstmögliche Krankheitsaktivität“ bedeutet. Der pU schätzt diesen Endpunkt als nicht patientenrelevant ein und stellt ihn nur aus Transparenzgründen dar, da er in die Berechnung des ACR-70 eingeht. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

- Systemische Inflammation: nicht eingeschlossen

Systemische Inflammation wurde in der Studie RHAP mit dem Laborwert CRP erhoben. Da es sich um einen Laborwert handelt, schätzt der pU diesen Endpunkt als nicht patientenrelevant ein und stellt ihn nur aus Transparenzgründen dar, da er in die Berechnung des DAS-28-CRP eingeht. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

- Axiale Krankheitsaktivität erhoben mit dem BASDAI: eingeschlossen

Die axiale Krankheitsaktivität wurde in der Studie RHAP mit dem BASDAI bei erhoben. Der BASDAI umfasst die Outcomes Fatigue, Schmerzen und Morgensteifigkeit. Der Fragebogen wurde ursprünglich in der Spondylitis ankylosans entwickelt [21] und ist auch für die Psoriasis Arthritis validiert [22]. Die Patientinnen und Patienten werden zu folgenden sechs Items jeweils mittels eine 100-mm VAS abgefragt:

- Ausprägung der Fatigue
- Ausprägung der krankheitsbedingten Nacken-, Rücken- oder Hüftschmerzen

- Ausprägung der Gelenkschmerzen/-schwellung in anderen Gelenken als den genannten
- Ausprägung des Druckschmerzes in betroffenen Körperregionen
- Ausprägung der Morgensteifigkeit
- Dauer der Morgensteifigkeit

Für die Berechnung des BASDAI wird zunächst die Summe aus den Punktwerten der Items 1 bis 4 und dem Durchschnittswert aus den Items 5 und 6 gebildet. Diese Gesamtsumme wird anschließend durch 5 dividiert. Die resultierende Spanne des BASDAI-Scores beträgt 0 bis 10, wobei größere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bezogen auf die Spondylitis anzeigen. Im Dossier liegen Auswertungen der mittleren Veränderung des Scores zu Studienende vor. Diese werden für die Bewertung herangezogen.

- Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI: teilweise eingeschlossen
 - Remission (PASI 100): eingeschlossen
 - Ansprechen (PASI 90, PASI 75): nicht eingeschlossen, ergänzend dargestellt

Die Hautsymptomatik wurde in der Studie RHAP mit dem PASI erhoben. Mit dem PASI-Wert werden durch den Arzt Ausmaß und Ausbreitung der Symptome Rötung, Dicke und Schuppung von psoriatischen Plaques geschätzt. Die relevanten Symptome werden dabei getrennt betrachtet und nach betroffener Körperregion (Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten) bewertet. Die Einschätzung der Ausprägung der Symptome durch den Arzt wird mit einem Wert von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (sehr schwer) erfasst. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird ebenfalls durch den Arzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Aus den Bewertungen der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtwert gebildet, der zwischen 0 (keine Psoriasis) und 72 (sehr schwere Psoriasis) liegen kann. Bei der Bildung des Gesamtwertes werden die verschiedenen Körperregionen unterschiedlich gewichtet [23].

Der pU legt Auswertungen zu PASI 100, PASI 90 und PASI 75 vor. Bei PASI 100 handelt es sich um eine 100 % Reduktion des PASI-Ausgangswertes (Remission der Erkrankung), und bei PASI 90 und PASI 75 dementsprechend um eine 90 % beziehungsweise 75 % Reduktion des PASI-Ausgangswertes. Darüber hinaus legt der pU Auswertungen der Änderung des Scores gegenüber Studienbeginn vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens ist primär der Endpunkt PASI 100 relevant, das PASI-75- und PASI-90-Ansprechen wird ergänzend betrachtet, die Änderung des Scores gegenüber Studienbeginn wird nicht eingeschlossen. Dies ist wie folgt begründet:

Die Symptomatik Rötung, Dicke und Schuppung, die über PASI geschätzt wird, ist patientenrelevant. Wie oben beschrieben, gehen in die Auswertung des PASI Informationen zu Ausmaß und zur Schwere dieser Symptomatik an verschiedenen Körperregionen ein. Diese

Informationen werden zu einem einzelnen Gesamtwert zusammengefasst. Aufgrund der derartigen Integration der Werte gibt der finale PASI-Wert allein keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Therapieerfolgs einer Psoriasisstherapie bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des PASI-Wertes möglicherweise Symptomausprägungen an verschiedenen Körperstellen wie zum Beispiel Kopf oder Genitalbereich verbleiben, deren Betroffenheit von Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird. Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu PASI 90 oder PASI 75 deshalb keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind. Auch die EMA beschreibt in ihrer Guideline die Schwierigkeit der Einschätzung der klinischen Relevanz der PASI-Änderung aufgrund der Gestaltung des Instruments [24]. Für die Nutzenbewertung wird der PASI 100 deshalb als sicher patientenrelevant eingeschätzt und herangezogen. Die Ergebnisse zum PASI 90 und PASI 75 werden ergänzend dargestellt.

Der pU legt in Modul 4 seines Dossiers 2 verschiedene Analysen des PASI vor. Zum einen sind dies Auswertungen nur derjenigen Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine Hautsymptomatik mit einem BSA ≥ 3 % zeigten. Diese Art der Auswertung berücksichtigt jedoch nicht, dass Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine Beteiligung der Haut zeigten, eine solche im Studienverlauf entwickeln können. Der pU legt zwar ebenfalls eine Analyse auf Basis der gesamten Teilpopulation vor, jedoch werden dabei diejenigen Patientinnen und Patienten ohne Hautsymptomatik zu Studienbeginn als Nichtansprecher ersetzt, obwohl offenbar auch für diese Patientinnen und Patienten Erhebungen vorliegen. Die vom pU vorgelegten Analysen können dennoch herangezogen werden, denn der Anteil der Patientinnen und Patienten die als Nichtansprecher imputiert werden, wird auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen als gering eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

- Symptomatik der Nagelpsoriasis erhoben mit dem NAPSI: eingeschlossen

Die Symptomatik der Nagelpsoriasis wurde in der Studie RHAP mit dem NAPSI erhoben. Der NAPSI ist ein Instrument zur Bewertung und Einteilung des Schweregrads einer Nagelpsoriasis durch den Prüfarzt. Der hierfür verwendete NAPSI-Wert ergibt sich aus der Summe des Nagelmatrixwertes und des Nagelbettwertes. Für den Nagelmatrixwert werden die Symptome Grübchennägel, Leukonychie, rote Flecken in der Lunula und Krümelnägel einzeln beurteilt. Der Nagelbettwert ergibt sich aus der Beurteilung der Symptome Onycholyse, subunguale Hyperkeratosen, Ölflecken und Splitterblutungen. Für die Ermittlung des NAPSI-Werts wird jeder Nagel in 4 Quadranten unterteilt und die Symptomausprägung für Nagelmatrix- und Nagelbettwerte auf jeweils einer Skala von 0 bis 4 bewertet. Pro Nagel ergibt sich ein NAPSI-Wert von 0 bis 8, wobei höhere Werte einen höheren Schweregrad der Erkrankung bedeuten [25].

Der pU legt Analysen des Anteils der Patientinnen und Patienten, mit einem NAPSI-Wert von 0 zu Woche 24 vor. Ein NAPSI-Wert von 0 (keine Nagelpsoriasis) ist ein sinnvolles

Responsekriterium und eine entsprechende Responderanalyse stellt die bevorzugte Auswertung dar. Allerdings gehen in die vom pU herangezogenen Analysen nur diejenigen Patienten ein, die zu Studienbeginn eine Nagelpsoriasis zeigten. Diese Art der Auswertung berücksichtigt jedoch nicht, dass Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine Nagelbeteiligung zeigten, eine solche im Studienverlauf entwickeln können. Der pU legt zwar ebenfalls eine Responderanalyse auf Basis der gesamten Teilpopulation vor, jedoch werden dabei diejenigen Patientinnen und Patienten ohne Nagelpsoriasis zu Studienbeginn als Nichtansprecher ersetzt, obwohl offenbar auch für diese Patientinnen und Patienten Erhebungen vorliegen. Die vom pU vorgelegten Analysen können nicht herangezogen werden, denn der Anteil der Patientinnen und Patienten die als Nichtansprecher imputiert wird, wird auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen als zu hoch eingeschätzt. Dies hat keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung, da sich in den vom pU vorgelegten Auswertungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen. Die Ergebnisse zum NAPSII sind ergänzend im Anhang A dargestellt.

- Gesundheitszustand gemessen mit der EQ-5D-VAS: eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustandes durch die Patientinnen und Patienten über die VAS des EQ-5D. Die VAS ermöglicht es Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand anhand einer Skala von 0 bis 100 einzustufen. Dabei steht 0 für den schlechtesten Gesundheitszustand und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand. Die Erfassung des Gesundheitszustandes durch die VAS des EQ-5D wird als patientenrelevant eingestuft. Der pU legt eine Analyse der mittleren Veränderung der VAS von Studienbeginn zu Studienende vor. Diese wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem SF-36: eingeschlossen

Der SF-36 ist ein generischer, validierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Patientinnen und Patienten und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Der SF-36-Fragebogen beinhaltet 36 Fragen, die zu 8 Domänen zusammengefasst werden. Diese Domänen werden ihrerseits zum MCS und PCS zusammengefasst. Insgesamt kann bei den Domänen- und Summenscores eine Punktzahl von 0 bis 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine besser gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeuten. Dementsprechend entspricht eine Zunahme des Summenscores einer verbesserten Lebensqualität [26].

Der pU legt Responderanalysen (Verbesserung, MID 5 Punkte) der Summenscores vor. Diese Responderanalysen waren im Studienprotokoll nicht präspezifiziert und der pU legt keine Quellen vor, um die Validität dieser MID zu belegen. Deswegen werden die Responderanalysen nicht herangezogen. Stattdessen findet die Nutzenbewertung auf Basis der ebenfalls

vorliegenden Auswertung der mittleren Veränderung des Scores gegenüber Studienbeginn statt.

- Krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem DLQI: eingeschlossen

Der DLQI ist ein validierter Fragebogen zur Bewertung des Einflusses einer dermatologischen Krankheit wie Psoriasis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Fragebogen enthält 10 Fragen in 6 Domänen, die unterschiedliche Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfragen. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) bewertet. Der sich hieraus ergebende Gesamtwert ist ein numerischer Wert zwischen 0 und 30, wobei höhere Werte mit einer größeren Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korrelieren. Ein DLQI von 0 oder 1 zeigt eine kaum oder nicht mehr beeinträchtigte gesundheitsbezogene Lebensqualität [27,28]. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den DLQI wird als patientenrelevant eingestuft. Der pU legt Analysen des Anteils der Patientinnen und Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Studienende vor. Diese werden für die Nutzenbewertung 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 daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen

Spezifische UE für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Im Dossier des pU liegen Auswertungen zu den häufigen UEs nur auf Basis der SOCs vor, zu den PTs liegen keine Angaben vor. Bei den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UEs traten zwar nur wenige Ereignisse auf, dennoch wären auch hier Angaben zu den SOCs und PTs erforderlich. Für die vorliegende Bewertung kann die Auswahl der spezifischen UE nur auf Basis der bei den häufigen UEs aufgetretenen SOCs erfolgen.

Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt.

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Region (Europa / Rest der Welt)
- Schweregrad (CRP \leq 6 mg/L vs. $>$ 6 mg/L)

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ixezumab herangezogen.

2.7.2.6 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.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die Fragestellungen 1 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis ohne ungünstige Prognosefaktoren) und 3 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben) hat der pU keine Daten vorgelegt.

Fragestellung 2

Für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen, ordnet der pU die Studie RHAP der Evidenzstufe 1b zu. Das Verzerrungspotenzial schätzt der pU sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene

als niedrig ein. Die Ergebnissicherheit der Studie schätzt der pU als hoch ein, sodass Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden könnten.

In Bezug auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird dem pU gefolgt. Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte MDA_{PASI}, HAQ-DI, PASI 100 und DLQI als hoch eingeschätzt.

Auf Basis der Studie ist die Ableitung von Hinweisen möglich.

2.7.2.8.2 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 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1

Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis ohne ungünstige Prognosefaktoren) bearbeitet der pU in seinem Dossier nicht (siehe Abschnitt 2.2).

Fragestellung 2

Für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen (Fragestellung 2), leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Der pU basiert seine Einschätzung auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Hautsymptomatik (PASI) und eine geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Enthesitis (LEI). In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich Relevanz, Schweregrad und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab im Vergleich zu Adalimumab, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.4.3 dargestellt.

Fragestellung 3

Für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben (Fragestellung 3), legt der pU keine Daten vor und schätzt den Zusatznutzen von Ixezumab als nicht belegt ein.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ixezumab eingesetzt.

2.7.2.9.2 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 Ixezumab herangezogen.

2.7.2.9.3 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.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Psoriasis Arthritis nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Ixezumab allein oder in Kombination mit Methotrexat angezeigt für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben [6].

Im Laufe der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst. Daraus ergeben sich für die Zielpopulation nun folgende 3 Fragestellungen:

- Fragestellung 1: Erwachsene 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) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- Fragestellung 2: Erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist.
- Fragestellung 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den hohen medizinischen Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis, die die Krankheitsaktivität langanhaltend minimieren und somit die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten verbessern.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Berechnungen der Größe der GKV-Zielpopulation beruhen auf einer vom pU beauftragten GKV-Routinedatenanalyse basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin als Hauptquelle [29]. Die Forschungsdatenbank setzt sich aus anonymisierten, longitudinalen Daten von 63 gesetzlichen Krankenkassen zusammen. Analysiert wurde eine nach Alter und Geschlecht (gemäß den Angaben zum Bevölkerungsstand vom Statistischen Bundesamt zum Stand 31.12.2013) stratifizierte

Stichprobe von 4 119 628 Versicherten. Davon waren 3 293 933 Personen durchgehend im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2016 versichert. Der Beobachtungszeitraum wird differenziert in eine Aufgreifperiode (01.01.2016 bis 31.12.2016) und einen Vorbeobachtungszeitraum (01.01.2012 bis 31.12.2015), um Vortherapien zu erfassen.

Die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation erfolgt in mehreren Schritten:

1) Prävalenz Psoriasis Arthritis

Im Rahmen der Routinedatenanalyse wurde ausgehend von den 3 293 933 durchgehend Versicherten der Stichprobe eine Anzahl von 9281 über 18-Jährigen mit einer gesicherten Diagnose Psoriasis Arthritis identifiziert. Dies entspricht einer Prävalenzrate von 0,28 % [29]. Einschlusskriterium war eine im Jahr 2016 (Aufgreifperiode) gesicherte ambulante oder stationäre Haupt- oder Nebendiagnose einer Psoriasis Arthritis (ICD-10-GM-Codes: L40.5, M07.0*, M07.1*, M07.2, M07.3*). Die ambulanten Diagnosen mussten dabei in 2 unterschiedlichen Quartalen oder durch zwei unterschiedliche Ärzte innerhalb eines Jahres gestellt worden sein [29]. Der pU bestimmt unter Verwendung dieser Prävalenzrate und einer Anzahl von 71 404 631 erwachsenen GKV-Versicherten im Jahr 2016 [30]) eine Anzahl von 199 933 GKV-Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis für das Jahr 2016 in Deutschland.

2) Prävalenz aktive Psoriasis Arthritis

In einem 2. Schritt leitet der pU eine Prävalenzrate von 0,12 % (4034 von 3 293 933 Versicherten in der Stichprobe) für die aktive Psoriasis Arthritis aus der GKV-Routinedatenanalyse ab [29]. Die aktive Psoriasis Arthritis operationalisiert er anhand derjenigen, die mindestens eine der in der Routinedatenanalyse untersuchten systemischen Therapien wegen der Erkrankung in 2016 erhalten haben. Laut pU entspricht dies 85 686 GKV-Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis für das Jahr 2016 [30].

3) Anteile eines unzureichenden Ansprechens auf oder einer Unverträglichkeit gegen 1 oder mehrere DMARDs

Insgesamt geht der pU auf Basis der Ergebnisse der Routinedatenanalyse von 29 133 Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis aus, die nicht ausreichend auf 1 oder mehrere vorherige Therapien mit DMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben. Er operationalisiert diese Gruppe über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie, die im Jahr 2016 mit einem bDMARD behandelt werden (34 %, d. h. 1369 von 4034 Versicherten in der Stichprobe) [29].

Für Fragestellung 3 ermittelt er im weiteren einen Anteil von 31 % der Patientinnen und Patienten (428 von 1369 Versicherten in der Stichprobe), die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben [29]. Diese Patientengruppe wird in der Routinedatenanalyse operationalisiert als Patientinnen und

Patienten, die im Vorbeobachtungszeitraum mindestens 1 bDMARD-Vortherapie aufweisen und aktuell im Jahr 2016 eine bDMARD-Therapie erhalten.

Für Fragestellung 2 nimmt er im Umkehrschluss an, dass alle Patientinnen und Patienten ohne bDMARD-Therapie im Vorbeobachtungszeitraum bDMARD-naiv sind und für eine erstmalige Therapie mit bDMARDs infrage kommen und wendet hierfür einen Anteil von 69 % an.

Zusammenfassend ermittelt der pU eine Anzahl von 29 133 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

- Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis ohne ungünstige Prognosefaktoren) sind aufgrund der Anpassungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im laufenden Verfahren keine Angaben vorhanden.
- Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen) lässt sich aus dem Dossier eine Anzahl von 20 102 Patientinnen und Patientinnen ableiten.
- Für Fragestellung 3 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben) berechnet der pU eine Anzahl von 9031 Patientinnen und Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation basieren auf einer GKV-Routinedatenanalyse [29]. Das Vorgehen zur Selektion der Zielpopulation stellt der pU weitestgehend nachvollziehbar dar. Es ist rechnerisch nachvollziehbar. Es bleiben jedoch inhaltliche Unklarheiten. Dies betrifft insbesondere folgende Punkte:

Die vom pU nach Alter und Geschlecht auf Basis der Angaben des Statistischen Bundesamtes angepasste Stichprobe aus der Routinedatenanalyse ist nicht im Detail überprüfbar. Des Weiteren sind einzelne Aufgreifkriterien in der Routinedatenanalyse nicht vollständig nachvollziehbar. Beispielsweise geht aus der Analyse nicht hervor wie häufig und über welchen Zeitraum eine bDMARD-Therapie vorliegen musste, um als „Vortherapie“ zu gelten.

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommt (Fragestellung 2) und die, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben (Fragestellung 3). Grundlage bilden jeweils Patientinnen und Patienten mit einer bDMARD-Behandlung im Jahr 2016. Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis ohne ungünstige Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, fehlen (Fragestellung 1).

Insgesamt ist die Anzahl von 29 133 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt, da die Patientengruppe ohne ungünstige Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben (entsprechend Fragestellung 1) fehlt. Für die Fragestellungen 2 und 3 ist die Anzahl trotz der beschriebenen Unsicherheiten in der Größenordnung plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU erwartet in den nächsten 5 Jahren für Deutschland keine wesentlichen Änderungen der Prävalenz beziehungsweise Inzidenz, da diese laut pU in den letzten Jahren konstant geblieben sind.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

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

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

Im Laufe der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst. Die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde dabei um Leflunomid erweitert. Aufgrund dieser Anpassung nach Einreichung des Dossiers, sind im Dossier keine Angaben zu den Kosten von Leflunomid enthalten. Es ergeben sich nun folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis ohne ungünstige Prognosefaktoren: alternative csDMARDs, sofern geeignet (Methotrexat oder Leflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie).
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen: ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat.
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs ansprechen: der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat.

Eine explizite Empfehlung für die Kombinationstherapie mit Methotrexat besteht laut Fachinformationen nur für die Wirkstoffe Ixezumab, Infliximab und Golimumab [6,31,32].

Daher werden nur diese Wirkstoffe im Folgenden als Kombinationstherapien mit Methotrexat bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [5,6,31-34].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [5,6,31-34].

Der Verbrauch von Infliximab richtet sich nach dem Körpergewicht [31]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 76,3 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [35].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ixezumab und den zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2018 wieder.

Für Infliximab und Etanercept sind günstigere Präparate als die vom pU angesetzten verfügbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend den Angaben der Fachinformationen [5,6,31,33,34] und geben korrekt den Stand des einheitlichen Bewertungsmaßstabes in der Fassung vom 1. Quartal 2018 wieder [36].

Für Ixezumab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab gibt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die gemäß der entsprechenden Fachinformationen [5,6,31-33] einmalig vor Therapiebeginn anfallen (z. B. Test auf Tuberkulose). Für eine Betrachtung der Erhaltungstherapie wären diese Leistungen nicht relevant.

Der pU vernachlässigt regelmäßig anfallende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Methotrexat wie beispielsweise die Kontrolle der Nierenfunktion. Die Fachinformationen von Infliximab, Golimumab und Etanercept empfehlen außerdem regelmäßige Hautuntersuchungen [31-33]. Die damit verbundenen Kosten berücksichtigt der pU nicht.

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Ixezumab mit 23 807,97 € und von Ixezumab + Methotrexat mit 23 859,76 € bis 23 988,24 € pro Patientin und Patient. Die Angaben für Ixezumab entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben für Methotrexat entsprechen den Arzneimittelkosten. Die Jahrestherapiekosten für Ixezumab und Methotrexat in Monotherapie und für die Kombination von Ixezumab mit Methotrexat sind in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 20 dargestellt. Sie entsprechen jeweils (bis auf die für Methotrexat) den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Jahrestherapiekosten für Adalimumab und Golimumab und die Kombinationstherapie von Golimumab mit Methotrexat sind in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Etanercept sind überschätzt, da nicht das wirtschaftlichste Präparat ausgewählt wurde. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Infliximab sind überschätzt, da günstigere Präparate und eine wirtschaftlichere Packungsgröße zur Verfügung stehen.

Der pU berücksichtigt bei Infliximab, Golimumab und Etanercept nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie beispielsweise regelmäßige Hautuntersuchungen. Der pU vernachlässigt außerdem regelmäßig anfallende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Methotrexat wie beispielsweise die Kontrolle der Nierenfunktion.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Infliximab sind nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine quantitative Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Ixezumab aufgrund der bereits erfolgten und in Zukunft zu erwartenden Markteintritte nicht valide vorgenommen werden kann.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist die Anzahl von 29 133 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt, da die Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, fehlen (Fragestellung 1). Für die Fragestellungen 2 und 3 ist die Anzahl trotz der beschriebenen Unsicherheiten in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Ixezumab und Methotrexat in Monotherapie und für die Kombination von Ixezumab mit Methotrexat sind in der Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Adalimumab und Golimumab und die Kombinationstherapie von Golimumab mit Methotrexat sind ebenfalls in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Etanercept sind überschätzt, da nicht das wirtschaftlichste Präparat ausgewählt wurde. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Infliximab sind überschätzt, da günstigere Präparate und eine wirtschaftlichere Packungsgröße zur Verfügung stehen.

Der pU berücksichtigt bei Infliximab, Golimumab und Etanercept nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Er vernachlässigt außerdem regelmäßig anfallende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Methotrexat. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Infliximab sind nachvollziehbar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ixezumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ixezumab sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Ixezumab – 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.

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

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ixekizumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere DMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, davon:	29 133 (18 400–43 400) ^c	Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt, da die Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, fehlen (Fragestellung 1). Für die Fragestellungen 2 und 3 ist die Anzahl trotz der beschriebenen Unsicherheiten in der Größenordnung plausibel.
	Erwachsene 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) ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1).	keine Angabe ^d	
	Erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2).	20 102	
	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3).	9031	

a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

b: Ungünstige Prognosefaktoren: ≥ 5 befallene Gelenke; radiologischer Gelenkschaden; erhöhte Entzündungsparameter (Akut-Phase-Reaktanden); extraartikuläre Manifestationen, insbesondere Daktylitis

c: Der pU verweist auf eine Spanne von 18 400 bis 43 400 Patientinnen und Patienten aus dem Beschluss des G-BA zu Apremilast aus dem Jahr 2015 [37].

d: Es liegt im Dossier aufgrund der Anpassungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Laufe der Bewertung des Dossiers keine Angabe zu den Patientenanteilen in dieser Patientengruppe vor.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Ixezumab	Erwachsene 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 (Fragestellung 1).	23 807,97 ^c	Die Jahrestherapiekosten für Ixezumab und Methotrexat in der Monotherapie sowie die Kombinationstherapie von Ixezumab mit Methotrexat sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Methotrexat.
Ixezumab + Methotrexat		23 859,76–23 988,24 ^c	
Methotrexat		51,79–180,27 ^c	
Leflunomid		Keine Angabe ^d	
Ixezumab	Erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2) und erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3).	23 807,97	Eine explizite Empfehlung für die Kombinationstherapie mit Methotrexat besteht laut Fachinformationen u. a. nur für Ixezumab und Golimumab [6,31,32] Daher werden nur diese als Kombinationstherapien mit Methotrexat bewertet. Die Jahrestherapiekosten für Ixezumab, Adalimumab, Golimumab und Methotrexat in der Monotherapie sowie in der Kombinationstherapie von Ixezumab und Golimumab mit Methotrexat sind jeweils in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Methotrexat. Er berücksichtigt zudem nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Golimumab.
Ixezumab + Methotrexat		23 859,76–23 988,24	
Adalimumab		21 568,04	
Adalimumab + Methotrexat		21 619,83–21 748,31	
Golimumab		20 216,06	
Golimumab + Methotrexat	20 267,85–20 396,33		

(Fortsetzung)

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

Etanercept	Erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2) und erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3).	21 568,04	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Etanercept sind überschätzt, da nicht die wirtschaftlichste Alternative ausgewählt wurde. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Infliximab sind überschätzt, da günstigere Präparate und eine wirtschaftlichere Packungsgröße zur Verfügung stehen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Methotrexat in der Kombination mit Infliximab sind überschätzt. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Methotrexat. Er berücksichtigt zudem nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Etanercept und Infliximab. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Infliximab sind plausibel.
Etanercept + Methotrexat		21 619,83–21 748,31	
Infliximab	23 724,29 ^e		
Infliximab + Methotrexat	23 776,08–23 904,56		
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen jeweils den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für Methotrexat lediglich den Arzneimittelkosten.</p> <p>b: Ungünstige Prognosefaktoren: ≥ 5 befallene Gelenke; radiologischer Gelenkschaden; erhöhte Entzündungsparameter (Akut-Phase-Reaktanden); extraartikuläre Manifestationen, insbesondere Daktylitis</p> <p>c: Die Kostenangaben für Ixezumab (+ Methotrexat) und Methotrexat als Monotherapie wurden den Angaben des pU für die Fragestellungen 2 und 3 im Modul 3A des Dossiers entnommen.</p> <p>d: Es liegt im Dossier aufgrund der Anpassungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Laufe der Bewertung des Dossiers keine Angabe zu den Kosten vor.</p> <p>e: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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 Anpassung dargestellt.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der Fachinformation, Gebrauchsinformation und im EU-Risk-Management-Plan (RMP) dargestellt. Der EU-RMP bewertet wichtige identifizierte Risiken.

Ixezumab ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen Erfahrung hat, für die Ixezumab angezeigt ist.

Die empfohlene Dosis für Patienten mit PsA beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) alle vier Wochen. Für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wird das gleiche Dosierungsschema wie für Plaque-Psoriasis empfohlen (d.h. 160 mg mittels subkutaner Injektion in Woche 0, gefolgt von 80 mg in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12; die anschließende Erhaltungsdosis beträgt 80 mg alle 4 Wochen).

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen nicht auf die Behandlung angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

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 am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle und Infektionen der oberen Atemwege.

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 nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose sollte vor Behandlungsbeginn mit Ixezumab eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Falls eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte die Verabreichung von 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.

Ixekizumab sollte nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen angewendet werden.

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

Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet, wenn Ixekizumab in Kombination mit Methotrexat und/oder Kortikosteroiden bei Patienten mit PsA verabreicht wurde.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixezumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/350/>].
4. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8): 2665-2673.
5. Abbvie. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 23.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Lilly. Taltz: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 23.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
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. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen. 2017.
10. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3): 573-586.
11. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European league against rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 954-960.

12. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(7): 965-969.
13. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, De Wit M, Cutolo M, Dougados M et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2015; 75(3): 499-510.
14. Orbai AM, De Wit M, Mease P, Shea JA, Gossec L, Leung YY et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2016; 76(4): 673-680.
15. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(5): 686-691.
16. Helliwell PS, Firth J, Ibrahim GH, Melsom RD, Shah I, Turner DE. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(9): 1745-1750.
17. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring dactylitis in clinical trials: which is the best instrument to use? *J Rheumatol* 2007; 34(6): 1302-1306.
18. Coates LC, Mumtaz A, Helliwell PS, Mease PJ, Callis-Duffin K, Krueger GG et al. Development of a disease severity and responder index for psoriatic arthritis (PsA): report of the OMERACT 10 PsA special interest group. *J Rheumatol* 2011; 38(7): 1496-1501.
19. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23(2): 137-145.
20. Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol* 2011; 38(11): 2461-2465.
21. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21(12): 2286-2291.
22. Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(5): 577-586.
23. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157(4): 238-244.
24. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis [online]. 2004. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf.

25. 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.
26. Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25(24): 3130-3139.
27. Basra MKA, 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.
28. 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.
29. Elsevier Health Analytics. Übersichtsbericht der Ergebnisse: Versorgungsforschung Psoriasis (Pso), Psoriasisarthritis (PsA) und axiale Spondyloarthritis (AxSpA) in Deutschland; eine retrospektive Analyse auf Routinedaten. 2017.
30. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2016 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 16.03.2017 [Zugriff: 23.10.2017]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf.
31. MSD. REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2016 [Zugriff: 03.12.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
32. MSD. Simponi 50 mg Injektionslösung vorgefüllter Injektor/Fertigspritze: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 03.12.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
33. Pfizer. Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 03.2017 [Zugriff: 10.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
34. Medac. Metex 7,5 mg/10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 03.12.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
35. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
36. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 1. Quartal 2018 [Zugriff: 06.04.2018]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2018.pdf.
37. 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 [online]. 12.10.2015 [Zugriff: 13.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen und Morbidität in der Studie RHAP

Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ixekizumab vs. Adalimumab

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ixekizumab N = 51	Adalimumab N = 56
SOC^a		
RHAP		
Gesamtrate UEs	35 (68,6)	36 (64,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (33,3)	6 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (23,5)	13 (23,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	8 (15,7)	7 (12,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (9,8)	8 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (7,8)	5 (8,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (7,8)	4 (7,1)
Herzkrankungen	3 (5,9)	0 (0)
Untersuchungen	3 (5,9)	7 (12,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (3,9)	5 (8,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (3,9)	3 (5,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (2,0)	4 (7,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (2,0)	3 (5,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (2,0)	3 (5,4)
Gefäßerkrankungen	1 (2,0)	3 (5,4)
a: MedDRA-Version 19.1 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidity) – ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ixezumab vs. Adalimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ixezumab		Adalimumab		Ixezumab vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
RHAP					
Morbidity					
psoriatischer Fingernagelbefall – Erscheinungsfreiheit (NAPSI = 0) Nagelpsoriasis-Population ^c	26	7 (26,9)	37	15 (40,5)	0,66 [0,32; 1,40]; 0,338
<p>a: In Auswertungen für Endpunkte der Kategorie Morbidity wurden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten als Nichtansprecher ersetzt. Der Anteil ersetzter Werte ist unbekannt.</p> <p>b: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [7])</p> <p>c: Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation mit Nagelpsoriasis am Studienanfang</p> <p>BSA: betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI Psoriasis Area Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>					

Anhang B – 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 Beraterinnen oder Berater, 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 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
Jaqueline Detert	ja	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend 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. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

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

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 pharmazeutischen 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 pharmazeutischen 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)?