

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ixezumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.07.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ixezumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Etanercept oder <b>Ustekinumab</b>
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 <b>fett</b> markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aus den dargestellten Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt der pU Ustekinumab aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Kinder und Jugendliche keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum direkten Vergleich von Ixezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer für die vorliegende Fragestellung relevanten Mindestdauer von 24 Wochen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Ixezumab bei Kindern und Jugendlichen überträgt der pU den Zusatznutzen von Ixezumab im Anwendungsgebiet von Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis. Hierzu zieht er die Ergebnisse der Ixezumab-Studie IXORA-S bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben, heran. Die Studie IXORA-S ist bereits aus einer vorhergehenden Nutzenbewertung zu Ixezumab bei Erwachsenen bekannt (Auftrag zur Dossierbewertung A17-07). Für die Kinder und Jugendlichen zieht der pU Daten zu Ixezumab aus der Studie IXORA-PEDS heran. In diese Studie wurden Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren (einschließlich), mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die für eine Fototherapie oder eine systemische Behandlung geeignet waren, oder bei denen ein Therapieversagen gegenüber einer topischen Therapie vorlag. Daten zum Vergleich von Ixezumab mit Etanercept wurden in dieser Studie nur innerhalb der ersten 12 Wochen erhoben. Nach 12 Wochen wurden alle Kinder und Jugendlichen auf eine unverblindete Behandlung mit Ixezumab bis Woche 60 umgestellt.

Das Vorgehen des pU, aufgrund für die Nutzenbewertung fehlender direkt vergleichender Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen bei Kindern und Jugendlichen, den Zusatznutzen von Erwachsenen zu übertragen, ist nachvollziehbar.

Das Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht. Ein Zusatznutzen von Ixezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich daraus nicht ableiten. Dies wird nachfolgend begründet.

### ***Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens von Ixezumab bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche***

Ziel des pU ist eine Übertragung des Zusatznutzens von Ixezumab gegenüber Ustekinumab von der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population, jeweils mit Plaque-Psoriasis.

In Modul 4 B stellt der pU Daten aus dem randomisierten Vergleich von Ixezumab mit Ustekinumab bei Erwachsenen aus der Studie IXORA-S und Daten zu Ixezumab aus der Studie IXORA-PEDS zu Kindern und Jugendlichen, jeweils zu Woche 24, gegenüber. Dabei bildet der pU aus beiden Studien jeweils Teilpopulationen, indem er orientiert an den Einschlusskriterien der Studien Kriterien festlegt, um einander angegliche Populationen zu erhalten, die somit ausreichend ähnlich für eine Übertragung seien. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ixezumab leitet der pU dann allerdings letztendlich nicht auf Basis der von ihm gebildeten Teilpopulationen und gegenübergestellten Daten ab, sondern gemäß Beschluss des G-BA im Bewertungsverfahren für Erwachsene.

Das Vorgehen des pU bei der Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ist aus folgenden Gründen nicht sachgerecht:

- Es fehlt jegliche Auseinandersetzung mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche. Der pU führt für die weiteren Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung durch. Dies führt zu einer potenziellen inhaltlichen Unvollständigkeit. Beispielsweise identifiziert der pU 2 Studien zu Ustekinumab nicht, die über eine eigens durchgeführte orientierende Suche für die Vergleichstherapie identifiziert wurden. Diese Studien berücksichtigt der pU somit nicht bei seiner Datenaufbereitung.

Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU bei der Auswahl der Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie inkonsistent. Der pU wählt zunächst Ustekinumab aus den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus, benennt in seinem weiteren Vorgehen aber alle 3 Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- Die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Übertragung des Zusatznutzens sind nicht vollständig. Ergebnisse für die Teilpopulationen legt der pU nur für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte vor. Insbesondere fehlen Ergebnisse zu ebenfalls in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten der Symptomatik wie zum Beispiel zu Juckreiz und Hautschmerz. Der pU bereitet für die Gegenüberstellung der Daten aus den Studien IXORA-PEDS und IXORA-S außerdem nur Daten zum Auswertungszeitpunkt Woche 24 auf. Dies ist nicht angemessen, da für beide Studien auch spätere Auswertungszeitpunkte (Woche 48 bzw. Woche 52) vorliegen. Der pU bereitet diese verfügbaren Daten für die Nutzenbewertung nicht auf.
- Das Vorgehen des pU bei der Aufarbeitung der Ergebnisse und der Übertragung des Zusatznutzens ist inkonsequent und inhaltlich nicht sachgerecht. Der pU kommt zwar zu dem Schluss, dass durch die Bildung der Teilpopulationen der Studien IXORA-S und IXORA-PEDS, vergleichbare Populationen vorlägen, die eine Übertragung von Ergebnissen erlaubten, allerdings bezieht sich der pU letztendlich in der Übertragung des Zusatznutzens von Ixezumab nicht auf diese aus seiner Sicht vergleichbaren Teilpopulationen:
  - Der pU überträgt den Zusatznutzen nicht auf Basis der Ergebnisse in der von ihm gebildeten Teilpopulation der Erwachsenen aus der Studie IXORA-S, sondern gemäß Beschluss des G-BA im Bewertungsverfahren für Erwachsene und damit auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Erwachsenen.
  - Der pU überträgt den Zusatznutzen nicht auf die von ihm eingegrenzte Population der Kinder und Jugendlichen, sondern auf alle vom Anwendungsgebiet umfassten Kinder und Jugendlichen. Dies ist nicht sachgerecht, weil durch die Bildung der Teilpopulation die von der Zulassung von Ixezumab umfasste Population der Kinder und Jugendlichen sehr stark eingeschränkt wurde. Ein großer Anteil der von der Zulassung von Ixezumab umfassten Population wird dadurch nicht berücksichtigt.

Insgesamt ist das Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder sowie Jugendliche nicht adäquat. Das Vorgehen des pU bei der Informationsbeschaffung, der Aufarbeitung der Ergebnisse und der Übertragung des Zusatznutzens von Ixezumab ist inhaltlich unvollständig, inkonsequent und führt daher zu einer nicht interpretierbaren Datenlage.

### **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

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Etanercept oder <b>Ustekinumab</b>	Zusatznutzen nicht belegt
<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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.