

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	22. Juni 2017
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Plaque Psoriasis), Nr. 514, A17-07, Version 1.0, Stand: 30.05.2017
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Plaque-Psoriasis ist mit einer Prävalenz von 2 % in der europäisch-stämmigen Bevölkerung eine häufige Hauterkrankung.</p> <p>Dem Krankheitsverlauf und den Leitlinien entsprechend erfolgt die Behandlung einer Plaque-Psoriasis primär mit topischen Wirkstoffen.</p> <p>Die systemische Therapie bleibt schweren, therapieresistenten Formen der Psoriasis vorbehalten (z. B. chronisch aktive, großflächige Psoriasis, psoriatische Erythrodermie).</p> <ul style="list-style-type: none">• Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, sind grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat (MTX) zugelassen.• Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, MTX oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, sind grundsätzlich die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Secukinumab und Ustekinumab sowie der PDE-Antagonist Apremilast zugelassen (1). <p>Mit dem Interleukin-Antagonisten Ixekizumab wurde ein weiteres biologisch hergestelltes Arzneimittel für diese Patientengruppen zugelassen und in den Markt eingeführt (2).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. 3; S. 9	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat für Fragestellung A als ZVT Fumarsäureester oder Ciclosporin oder MTX oder Phototherapie (Balneophototherapie, Psoralen und Ultraviolett A-Licht [PUVA], Schmalband Ultraviolett B-Licht [NB-UVB]) festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt diesen Vorgaben und wählt aus den genannten Optionen Fumarsäureester und MTX aus. Auch für die Fragestellung B folgt der pU den Vorgaben des G-BA und wählt aus den genannten Optionen Ustekinumab aus.</p> <p>Tabelle: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brodalumab</p> <table border="1" data-bbox="320 879 1167 1364"> <thead> <tr> <th data-bbox="320 879 432 954">Fragestellung</th> <th data-bbox="432 879 833 954">Indikation^a</th> <th data-bbox="833 879 1167 954">ZVT^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="320 954 432 1110">A</td> <td data-bbox="432 954 833 1110">erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psororiasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind^c</td> <td data-bbox="833 954 1167 1110">Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)^d</td> </tr> <tr> <td data-bbox="320 1110 432 1364">B</td> <td data-bbox="432 1110 833 1364">erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psororiasis, die auf andere systemische Therapien einschl. Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen-</td> <td data-bbox="833 1110 1167 1364">Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab^d</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation ^a	ZVT ^b	A	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psororiasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind ^c	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) ^d	B	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psororiasis, die auf andere systemische Therapien einschl. Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen-	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab ^d	
Fragestellung	Indikation ^a	ZVT ^b									
A	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psororiasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind ^c	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) ^d									
B	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psororiasis, die auf andere systemische Therapien einschl. Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen-	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab ^d									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<table border="1" data-bbox="315 389 1151 432"> <tr> <td data-bbox="315 389 432 432"></td> <td data-bbox="432 389 833 432">über solchen Therapien vorliegt</td> <td data-bbox="833 389 1151 432"></td> </tr> </table> <p data-bbox="315 432 1151 496">a: Voraussetzung ist, dass nur Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.</p> <p data-bbox="315 496 1151 616">b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p data-bbox="315 616 1151 679">c: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung B benannten Patienten.</p> <p data-bbox="315 679 1151 767">d: Die Dosierung der ZVT sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.</p> <p data-bbox="315 767 1151 871">G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p data-bbox="315 871 1151 1158">Die getroffene Auswahl der ZVT sowie die Unterteilung in die beiden Fragestellungen A und B entsprechen dem Stand der Wissenschaft und den aktuellen Empfehlungen der europäischen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2015, die die Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept, Infliximab und Ustekinumab für die Second-line-Therapie empfiehlt, falls eine Phototherapie oder konventionelle systemische Therapien versagt haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (3).</p> <p data-bbox="315 1158 1151 1375">Gemäß der europäischen S3-Leitlinie könnte für die Fragestellung B auch Etanercept eine Option als ZVT sein. Die Effektivität von Etanercept bei Plaque-Psoriasis gilt aber in der Second-line-Therapie als begrenzt (ca. 50 % Ansprechrate für PASI[Psoriasis Area and Severity Index]-75) und im Vergleich zu den anderen monoklonalen Antikörpern Adalimumab, Infliximab und Usteki-</p>		über solchen Therapien vorliegt		
	über solchen Therapien vorliegt				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>numab als geringer (70–80 % Ansprechrate für PASI-75) (4;5). Ixekizumab ist in zwei großen randomisierten Studien (UNCOVER-2 und -3, jeweils mehr als 1000 Patienten) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis mit Etanercept verglichen worden. Allerdings wurde Etanercept in doppelt so hoher Dosierung eingesetzt (2 x 50 mg/Woche) wie in Deutschland zugelassen (6;7). Die Patienten waren größtenteils systemisch vorbehandelt (nicht-biologisch hergestellte Arzneimittel 43–51 %; Phototherapie 31–48 %; biologisch hergestellte Arzneimittel 16–26 %). Für die vorliegende Bewertung wären zumindest diese Subgruppen der Studien UNCOVER-2 und -3 für die Fragestellung B relevant gewesen. Der G-BA begründet seine Entscheidung Etanercept für die Fragestellung B nicht als ZVT anzuerkennen damit, dass es nach aktuellem Kenntnisstand anderen zugelassenen Biologika unterlegen sei (1). Letzterem ist grundsätzlich zuzustimmen; allerdings wird der Stellenwert von Etanercept in der europäischen Leitlinie nicht derart eingeschränkt gesehen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 4; S. 11–12</p>	<p><u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u></p> <p>Fragestellung A</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die Studie RHBZ für die Fragestellung A nicht. In dieser wird Ixekizumab randomisiert (1:1:1; je 54 Patienten) mit Fumarsäureester und MTX bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen (PASI > 10; BSA [Body Surface Area] > 10; DLQI [Dermatology Life Quality Index] > 10). Ca. 40 % der Patienten waren mit einer Phototherapie vorbehandelt, ca. die Hälfte davon erfolglos.</p> <p>Gemäß der Vorgabe des G-BA wären diese 40 % mit Phototherapie vorbehandelten Patienten nicht der Fragestellung A zuzuordnen, da gemäß dem geltenden Standard (u. a. europäische S3-Leitlinie) Phototherapien zu den systemischen Therapien zählen (3). Der pU hätte aber für die Fragestellung A die Subgruppe der Patienten ohne Vorbehandlung mit einer Phototherapie betrachten können. Für diese Subgruppe liegen jedoch im vom pU eingereichten Modul 4A keine Analysen vor. Gründe dafür lassen sich nur vermuten. Eine valide Subgruppenanalyse wäre aufgrund der heterogenen Zusammensetzung der Studiengruppen kaum möglich gewesen: In der Gruppe, die Ixekizumab erhielt, hatten 48 % der Studienteilnehmer keine Vorbehandlung mit einer Phototherapie, im Fumarsäureester-Arm 56 % und im MTX-Arm 76 %. Wegen der zudem offenen Durchführung der Studie – bis auf die verblindete Endpunktbewertung – wären die Subgruppenergebnisse insgesamt mit erheblicher Unsicherheit behaftet. Das IQWiG führt weiter an, dass MTX in der Studie RHBZ nicht zulassungskonform (nur schwere Psoriasis) einge-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 5; S.13–18</p>	<p>setzt wurde bzw. unklar ist, bei wie vielen Patienten dies geschah. Dieser Argumentation stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Von den 40 % in der Studie RHBZ mit Phototherapie vorbehandelten Patienten hatte ca. die Hälfte nicht auf diese angesprochen. Potenziell könnten diese Patienten dem Kollektiv zugeordnet werden, das die Fragestellung B abbildet. Für die vorliegende Bewertung aber konnte diese Subgruppe nicht berücksichtigt werden, da sie nicht mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT behandelt wurde.</p> <p>Für die AkdÄ liegen somit – übereinstimmend mit dem IQWiG – zur Fragestellung A keine für diese Bewertung relevanten Studienergebnisse vor.</p> <p>Fragestellung B</p> <p>Maßgeblich für die Fragestellung B ist die bisher noch nicht abgeschlossene randomisierte doppelblinde Studie IXORA-S, von der die Ergebnisse einer vorgeplanten Interimsanalyse nach 24 Wochen vorliegen. IXORAS vergleicht Ixekizumab (136 Patienten) mit Ustekinumab (166 Patienten) bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis nach Therapieversagen oder bei Kontraindikation/Unverträglichkeit einer konventionellen systemischen Therapie inkl. Phototherapie.</p> <p><u>Ein-/Ausschlusskriterien</u></p> <p>Als Definition für mittelschwer bis schwer wurde nur ein PASI > 10 herangezogen; üblicherweise werden zusätzlich BSA > 10 und DLQI > 10 gefordert (3;4).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4B, S. 83</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 15, Tab. 7</p> <p>Dossier pU, Modul 4B, S. 88</p>	<p><u>Design</u></p> <p>Randomisiert, parallel, doppelblind. 48 Zentren in 13 Ländern. Beginn 10/2015, letzter Patient hat 24 Wochen in 8/2016 vollendet.</p> <p><u>Studiendauer</u></p> <p>Interimsanalyse nach einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen für jeden Patienten. Datenschnitt für diese Analyse am 01.09.2016.</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Zulassungskonform.</p> <p><u>Messinstrumente</u></p> <p>PASI, Reduktion um 90 % (PASI-90) in Woche 12.</p> <p>Des Weiteren für Wirksamkeit: BSA, static Physician Global Assessment (sPGA) Scores, Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Juckreiz (über NRS), Hautschmerzen (über VAS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), EQ-5D, SF-36, und DLQI.</p> <p><u>Statistische Auswertung</u></p> <p>Analysen für die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität in der ITT-Population und für die Sicherheit in der Population, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hat.</p> <p>Alle Analysen erfolgen zu einem fixen Zeitpunkt nach 24 Wochen. Dadurch werden ggfs. vorhandene Schwankungen während dieser Beobachtungszeit nicht erfasst. Für die betrachteten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkte wären Überlebenszeitanalysen (Time-to-Event) relevanter gewesen.</p> <p>Für spezifische Subpopulationen gehen nur betroffene Patienten (z. B. Nagelbefall) in die Analysen ein. Dieses Vorgehen ist methodisch nicht korrekt; es hätten die Raten der Patienten mit jeweiligem Befall vor und nach Behandlung mit den beiden Wirkstoffen betrachtet werden müssen. Das IQWiG betrachtet diese Endpunkte deshalb in der Bewertung nicht.</p> <p>Die trotz Randomisierung auffällig unterschiedliche Patientenzahl in den beiden Gruppen (136 vs. 166 Patienten) wird „durch eine hohe Anzahl unvollständiger Randomisierungsblöcke durch die kompetitive, parallele Rekrutierung an vielen Studienzentren“ erklärt. Sie soll zufällig entstanden sein.</p> <p>Mehr als 90 % der Patienten hatten bereits eine systemische Vortherapie, 80 % ausschließlich mit nicht-biologisch hergestellten Wirkstoffen, 14 % auch mit einem biologisch hergestellten Wirkstoff.</p> <p>Überwiegend hatten die Patienten einen schweren Befall (PASI im Mittel 20; 36 % mit einem PASI \geq 20; 90 % Befall der Kopfhaut; 49 % mit Befall Hals und Gesicht). DLQI im Mittel 12, BSA im Mittel 27 %.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 27–30, Tab. 15</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene</u></p> <p>Primärer Endpunkt der IXORAS-Studie war der Anteil der Patienten mit Reduktion des PASI-Scores um 90 % (PASI-90) nach 12 Wochen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG bewertet dagegen die Rate an kompletten Remissionen (PASI-100) und stellt den PASI-90 und PASI-75 nur ergänzend dar, weil die Daten zum PASI-100 aussagesicherer seien. Dem stimmt die AkdÄ grundsätzlich zu; allerdings ist v. a. der PASI-90 ein durchaus übliches Kriterium zur Messung der Effektivität von bei Plaque-Psoriasis eingesetzten Wirkstoffen. Die Betrachtung des PASI-100 statt des PASI-90 führt im Endeffekt für Ixekizumab zu einer noch besseren Reduktion des relativen Risikos (RR) (s. unter Morbidität).</p> <p>Die Ergebnisse des pU zum Befall von Nägeln, Genitalbereich und Kopf/Halsregion sind nicht verwertbar, da der pU nur Ergebnisse für die anfangs betroffenen Subpopulationen vorlegt (s. o.).</p> <p>Mortalität</p> <p><u>Gesamtmortalität</u></p> <p>Keine Unterschiede zwischen Ixekizumab und Ustekinumab (keine Todesfälle bis Woche 24).</p> <p>Ableitung des Ausmaßes: geringerer Nutzen/Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.</p> <p>Morbidität</p> <p><u>Remission</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI-100: 49,3 % vs. 23,5 %; RR 2,10 (95 % Konfidenzintervall (CI) 1,52–2,90); p < 0,001 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(PASI-90: 83,1 % vs. 59,0 %; RR 1,41 (95 % CI 1,21–1,63); p < 0,001)</p> <p>(PASI-75: 91,2 % vs. 81,9 %; RR 1,11 (95 % CI 1,02–1,22) p = 0,023)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wahrscheinlichkeit: Hinweis • Ableitung des Ausmaßes: Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Obere Grenze Konfidenzintervall (CI₀) ≤ 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich <p>Die AkdÄ stimmt der Wahrscheinlichkeit und der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.</p> <p><u>NRS Juckreiz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (MW) 1,3 vs. 1,7; Mittlere Differenz (MD) –0,39 (95 % CI –0,83 bis 0,04); p = 0,075 • Ableitung des Ausmaßes: geringerer Nutzen/Zusatznutzen nicht belegt <p>Die AkdÄ stimmt der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.</p> <p><u>Gesundheitszustand (EQ-5D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung zu Woche 24: MW 15,3 vs. 10,8; (MD 4,56 (95 % CI 0,45–8,66]; p = 0,030 <p>Klinisch irrelevante Änderung, da Hedges' g 0,25 (95 % CI</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>0,02–0,48), d. h. die untere Grenze des 95 % CI liegt unterhalb von 0,20</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ableitung des Ausmaßes: geringerer Nutzen/Zusatznutzen nicht belegt <p>Die AkdÄ stimmt der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ):</u></p> <p>SF-36 Summenscores</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCS (Änderung zu Woche 24): MW 5,5 vs. 3,5; MD 1,93 (95 % CI 0,49–3,37); p = 0,009 <p>Klinisch irrelevante Änderung, da Hedges' g 0,31 (95 % CI 0,08–0,54), d. h. die untere Grenze des 95 % CI liegt unterhalb von 0,20</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ableitung des Ausmaßes: geringerer Nutzen/Zusatznutzen nicht belegt <p>Die AkdÄ stimmt der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MCS (Änderung zu Woche 24): MW 3,8 vs. 3,1; MD 0,71 (95 % CI –1,32 bis 2,75); p = 0,491 • Ableitung des Ausmaßes: geringerer Nutzen/Zusatznutzen nicht belegt <p>Die AkdÄ stimmt der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • DLQI (0 oder 1) (Patienten mit Ereignis (%): 66,2 % vs. 53,0 %; RR 1,25 (95 % CI 1,04–1,50); RR 0,80 (95 % CI 0,67–0,96) (Berechnung des IQWiG); p = 0,022 <p>Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 < CI₀ ≤ 1,00</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ableitung des Ausmaßes: Zusatznutzen, Ausmaß gering <p>Die AkdÄ stimmt der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.</p> <p><u>bzgl. des Schadens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE): 2,2 % vs. 3,0 %; RR 0,74 (96 % CI 0,18–3,03); p = 0,689 <p>Ableitung des Ausmaßes: höherer/geringerer Schaden nicht belegt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Ableitung des Ausmaßes des Schadens zu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch wegen UE: 1,5 % vs. 0,6 %; RR 2,43 (95 % CI 0,25–23,83); p = 0,592 <p>Ableitung des Ausmaßes: höherer/geringerer Schaden nicht belegt</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Ableitung des Ausmaßes des Schadens zu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektionen und parasitäre Erkrankungen: 42,2 % vs. 52,4 %; RR 0,81 (95 % CI 0,63–1,03); p = 0,081 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ableitung des Ausmaßes: höherer/geringerer Schaden nicht belegt</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Ableitung des Ausmaßes des Schadens zu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort <p>19,3 % vs. 3,0 %; RR 6,39 (95 % CI 2,52–16,20); $p < 0,001$</p> <p>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen</p> <p>$CI_0 \leq 0,80$</p> <p>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Ableitung des Ausmaßes des Schadens zu.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 33</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Fragestellung A</p> <p>Die vorgelegten Daten sind für eine Bewertung nicht geeignet. Es lässt sich somit derzeit nicht feststellen, ob Ixekizumab einen Zusatznutzen für diese Patientengruppe hat.</p> <p>Fragestellung B</p> <p>Als Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sieht die AkdÄ wie das IQWiG einen Hinweis: Einzelstudie mit (relativ) begrenzter Patientenzahl und kurzer Beobachtungsdauer. Methodisch si-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>cherlich eine valide Studie ohne wesentliche Ergebnisunsicherheit bzgl. der relevanten Ergebnisse.</p> <p>Die kurze Beobachtungsdauer von 24 Wochen für eine Erkrankung mit typischerweise schwankenden, undulierenden Verläufen ist aber unbefriedigend. Durch die Art der Auswertung zu einem fixen Zeitpunkt wurden zudem etwaige Schwankungen während dieser Zeit in der Krankheitsaktivität nicht erfasst.</p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Fragestellung A</p> <p>Anhand der vorgelegten, für eine Bewertung nicht geeigneten Studiendaten lässt sich derzeit nicht feststellen, ob Ixekizumab einen Zusatznutzen für diese Patientengruppe hat.</p> <p>Fragestellung B</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG „beträchtlicher Zusatznutzen“ zu: Die Rate an kompletten Remissionen ist unter Ixekizumab ca. doppelt so hoch wie unter Ustekinumab (ca. 50 % vs. 25 %). Vor diesem Hintergrund ist es wenig relevant, dass zum Befall von Nägeln, Genitalbereich und Kopf/Halsregion keine validen Aussagen gemacht werden können.</p> <p>Die Abwägung von Zusatznutzen und Schaden erscheint angemessen. Ixekizumab verursacht deutlich häufiger Lokalreaktionen; diese können aber den positiven Effekt auf die Remissionsrate nicht aufheben oder relevant mindern.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Zusammenfassend bewertet die AkdÄ die einzelnen Fragestellungen folgendermaßen:</p> <p>Fragestellung A</p> <p>Ein Zusatznutzen ist im Vergleich zu herkömmlichen systemischen Therapien (wie MTX, Fumarsäureester, Ciclosporin, Phototherapie) für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis nicht belegt, da keine verwertbaren Studienergebnisse für diese Patientengruppe vorliegen.</p> <p>Fragestellung B</p> <p>Die AkdÄ sieht für Ixekizumab in der Indikation Plaque-Psoriasis einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab für die Patientengruppe mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie inkl. Phototherapie nicht angesprochen oder diese nicht vertragen hat oder für diese ungeeignet war.</p> <p>Wegen der bisher begrenzten Beobachtungsdauer und im Hinblick auf den undulierenden Krankheitsverlauf der Plaque-Psoriasis sollten weitere Daten zur Effektivität und Sicherheit von Ixekizumab vorgelegt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 27. November 2015.
2. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Taltz® 80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen". Stand: Oktober 2016.
3. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al.: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2277-2294.
4. Mrowietz U, Reich K: Psoriasis - new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 11-18, quiz 19.
5. Boehncke WH, Schon MP: Psoriasis. *Lancet* 2015; 386: 983-994.
6. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze". Stand: März 2017.
7. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Enbrel® 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze". Stand: April 2016.