

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixekizumab

**Neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis
bei Kindern und Jugendlichen ≥ 6 bis < 18
Jahre, Körpergewicht ≥ 25 kg**

Berlin, den 23. November 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ≥ 6 bis < 18 Jahre, Körpergewicht ≥ 25 kg) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 991,

Auftrag: A20-65, Version 1.0, Stand: 29.10.2020:

https://www.iqwig.de/download/A20-65_Ixekizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-08-01-D-570:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/569/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	4
Bewertung der AkdÄ	4
Informationsbeschaffung und Studienpool	4
Design	5
Population	5
Studiendauer	5
Vor- und Begleitbehandlung.....	5
Dosierung	6
Endpunkte	6
Endpunkte Nutzen	6
Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75.....	6
Psoriasis Area Severity Index (PASI) 90.....	7
Psoriasis Area Severity Index (PASI) 100.....	7
NAPSI Scores von 0.....	7
Erreichen eines (C)DLQI Scores von 0 oder 1	8
Endpunkte Schaden	8
Unerwünschte Ereignisse (UE)	8
Schwerwiegende UE	9
UE von besonderem Interesse.....	9
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Bewertung des IQWiG.....	9
Bewertung der AkdÄ	12
Fazit	13
Literaturverzeichnis.....	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Die Plaque-Psoriasis ist mit einer Prävalenz von 2 % in der europäisch-stämmigen Bevölkerung eine häufige Hauterkrankung.

Dem Krankheitsverlauf und den Leitlinien entsprechend erfolgt die Behandlung einer Plaque-Psoriasis auch im Kindes- und Jugendalter primär mit topischen Wirkstoffen.

Die systemische Therapie bleibt schweren, therapieresistenten Formen der Psoriasis vorbehalten (z. B. chronisch aktive, großflächige Psoriasis, psoriatische Erythrodermie). Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis sind die Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab zugelassen.

Mit dem Interleukin-Antagonisten Ixekizumab wurde ein weiteres biologisch hergestelltes Arzneimittel für Kinder und Jugendliche zugelassen und in den Markt eingeführt (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA legt als ZVT den Einsatz von Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab fest. Aus den dargestellten Therapieoptionen hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) Ustekinumab ausgewählt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 3]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ixekizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 Ustekinumab
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (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.	

Die getroffene Auswahl der ZVT entspricht dem Kriterium Zulassung im Kindes- und Jugendalter und den aktuellen Empfehlungen der S2k-Leitlinie „Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen“ aus dem Jahr 2018 zur systemischen First-Line-Therapie.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu.

Informationsbeschaffung und Studienpool

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurde vom pU die Studie IXORA-PEDS vorgelegt, die Kinder und Jugendliche (6–17 Jahre) untersuchte, die an mittelschwerer bis schwerer

rer Plaque-Psoriasis erkrankt waren und bei denen eine Phototherapie oder eine systemische Behandlung indiziert war bzw. bei denen die topische Therapie versagte. [IQWiG Dossierbewertung, S. 4, S.11–12]

Design

Randomisierte gegen Placebo kontrollierte doppelblinde Zulassungsstudie von Ixekizumab mit einem unverblindeten Referenzarm (Etanercept) bei 6- bis 17-jährigen Patienten:

- mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis seit mindestens sechs Monaten vor Studienbeginn
- geeignet für Fototherapie, systemische Behandlung oder mit Therapieversagen gegenüber topischer Therapie

Population

- Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis:
 - Ixekizumab (n = 115)
 - Placebo (n = 56)
- Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis:
 - Ixekizumab (n = 38)
 - Placebo (n = 19)
- Etanercept (unverblindeter Referenzarm, n = 30)

Von den randomisierten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis beendeten 113 (98 %) bzw. 53 (95 %) die 12-wöchige doppelblinde Behandlungsperiode (2).

Studiendauer

- Screening: bis zu 30 Tage
- Behandlung: doppelblinde randomisierte Behandlungsphase: bis Woche 12, unverblindete, einarmige Erhaltungsphase: Woche 13 bis Woche 60
- Extensionsphase: Woche 61 bis Woche 108
- Nachbeobachtung: 24 Wochen nach letzter Visite

Vor- und Begleitbehandlung

Verbotene Vorbehandlung:

- Etanercept
- jedwede Therapie, die auf die Reduktion von Interleukin-17 abzielt
- Adalimumab und Infliximab (bis zu 60 Tage vor dem Screening), Anakinra (bis zu sieben Tage vor dem Screening) oder andere bDMARDs (bis zu fünf Halbwertszeiten vor dem Screening)

- andere systemische Psoriasis-Behandlungen (einschließlich Fototherapie) innerhalb der letzten vier Wochen vor dem Screening
- UV-A- oder UV-B-Licht-Therapien und topische Behandlungen (ausgenommen für Gesicht, Kopfhaut und Genitalbereich während des Screenings) innerhalb der letzten vier Wochen vor dem Screening
- Lebendvakzine (innerhalb von 12 Wochen vor Studienbeginn)

Erlaubte Begleitbehandlung:

- wirkstofffreie topische Behandlungen, Bäder, Shampoos

Verbotene Begleitbehandlung

- topische Behandlungen mit folgenden Wirkstoffen: Harnstoff, > 3 % Salizylsäure, α - β -Hydroxylsäure, Kortikosteroide, Vitamin-D3-Analoga
- Shampoos mit folgenden Wirkstoffen: > 3 % Salizylsäure, Kortikosteroide, Teer, Vitamin-D3-Analoga
- andere systemische Psoriasis-Behandlungen (einschließlich Fototherapie)
- Lebendvakzine (bis 12 Wochen nach Ende der Studienbehandlung)

Dosierung

- Körpergewicht 25–50 kg: initial 80 mg s.c., dann 40 mg s.c. alle 4 Wochen.
- Körpergewicht > 50 kg: initial 160 mg s.c., dann 80 mg s.c. alle 4 Wochen.

Endpunkte

- primär: PASI 75 zu Woche 12, sPGA (0/1) zu Woche 12
- sekundär: Remission (PASI 100), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse (UE) (2;3)

Endpunkte Nutzen

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Auswertungen zum Nutzen für die adjustierten Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S als Forest Plots einander gegenübergestellt.

Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75

[Dossier pU Modul 4B, S.181–182, Abb. 4-6, 4-7, 4-8]

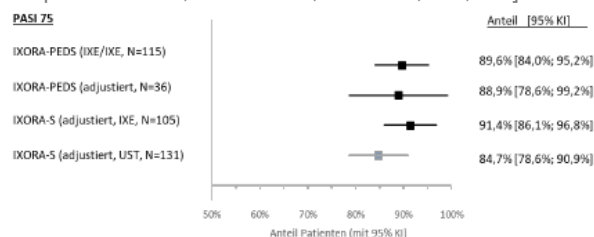


Abbildung 4-6: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion \geq 75% in Woche 24 für den Evidenztransfer
Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UST: Ustekinumab.

Psoriasis Area Severity Index (PASI) 90

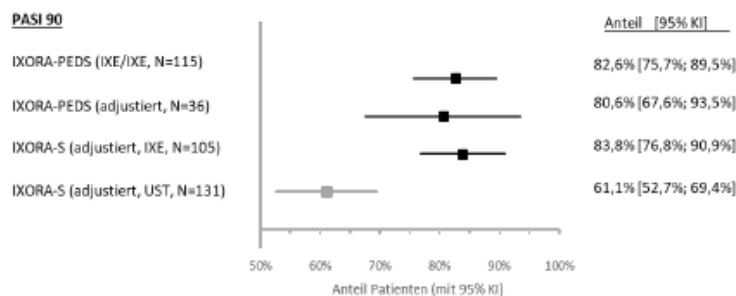


Abbildung 4-7: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion $\geq 90\%$ in Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UST: Ustekinumab.

Psoriasis Area Severity Index (PASI) 100

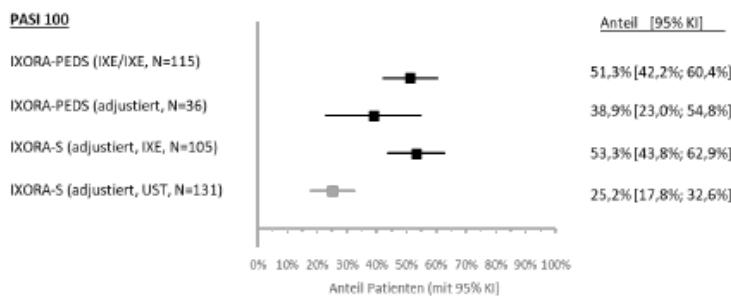


Abbildung 4-8: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion von 100% in Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UST: Ustekinumab.

In Woche 24 zeigen die Ergebnisse der adjustierten Ixekizumab-Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S gleichgerichtete Effekte für die PASI-Reduktion um $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% . Die Ergebnisse zur PASI-Reduktion bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis liegen in einer ähnlichen Größenordnung wie bei Erwachsenen.

NAPSI Scores von 0

[Dossier pU Modul 4B, S.186, Abb. 4-9]

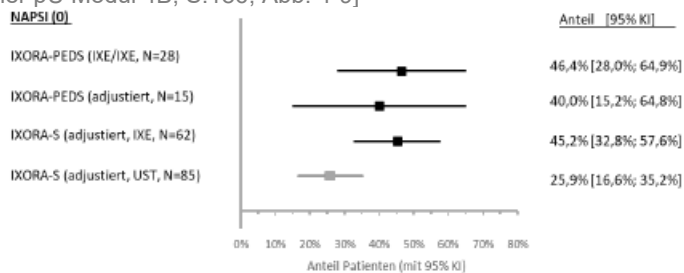


Abbildung 4-9: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Erreichen eines NAPSI Scores von 0 in Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; UST: Ustekinumab.

In Woche 24 zeigen die Ergebnisse der adjustierten Ixekizumab-Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S gleichgerichtete Effekte für das Erreichen eines NAPS I Scores von 0. Die Ergebnisse zum NAPS I Score bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis liegen in einer ähnlichen Größenordnung wie bei Erwachsenen.

Erreichen eines (C)DLQI Scores von 0 oder 1

[Dossier pU Modul 4B, S.190, Abb. 4-10]

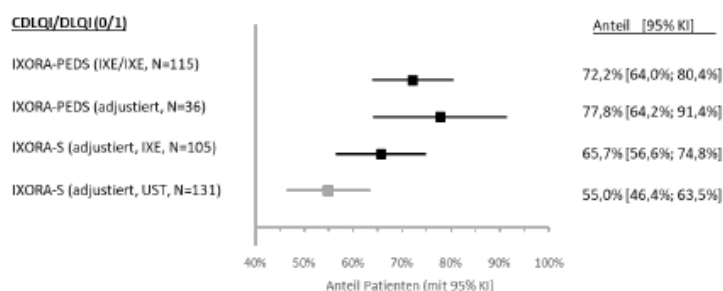


Abbildung 4-10: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit nicht oder kaum beeinträchtigter krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ((C)DLQI Score von 0 oder 1) in Woche 24 für den Evidenztransfer
 Abkürzungen: (C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

In Woche 24 zeigen die Ergebnisse der adjustierten Ixekizumab-Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S gleichgerichtete Effekte für das Erreichen eines (C)DLQI Scores von 0 oder 1. Die Ergebnisse zum (C)DLQI Score bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis liegen in einer ähnlichen Größenordnung wie bei Erwachsenen.

Endpunkte Schaden

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Sicherheitsauswertungen für die adjustierten Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S einander als Forest Plots gegenübergestellt.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

[Dossier pU Modul 4B, S. 197, S. 199, S. 200, Abb. 4-11, 4-15, 4-16]

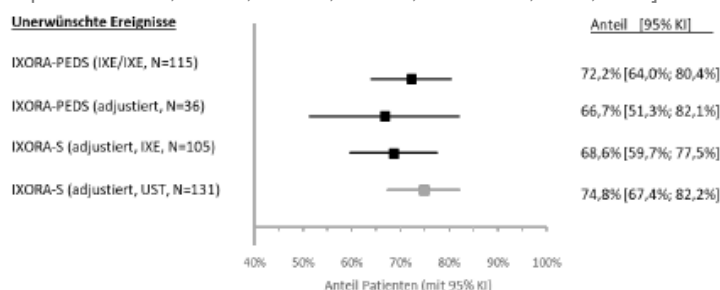


Abbildung 4-11: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit UE bis Woche 24 für den Evidenztransfer
 Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

Schwerwiegende UE

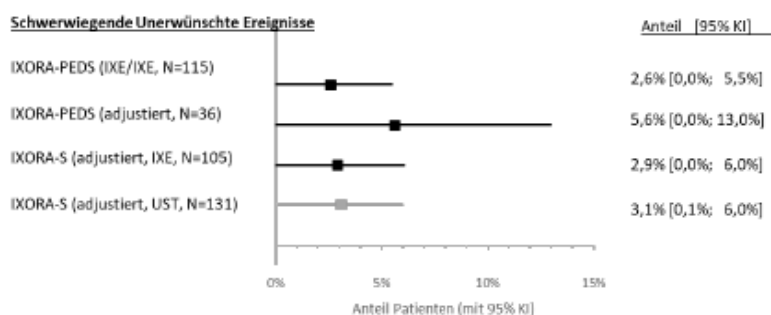


Abbildung 4-15: Forest Plot der Ergebnisse des Endpunktes Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

UE von besonderem Interesse

[Dossier pU Modul 4B, S. 199, S. 202]

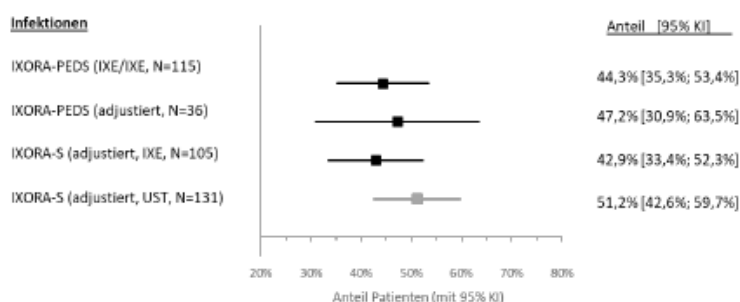


Abbildung 4-16: Forest Plot der Ergebnisse des Anteils der Patienten mit Infektionen bis Woche 24 für den Evidenztransfer

Abkürzungen: IXE: Ixekizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; UST: Ustekinumab.

Zu Woche 24 zeigten die Ergebnisse der Sicherheitsauswertungen der adjustierten Ixekizumab-Populationen der Studien IXORA-PEDS und IXORA-S gleichgerichtete Effekte.

In der Studie IXORA-PEDS wurden keine Therapieabbrüche aufgrund von UE bei der adjustierten IXORA-PEDS Population beobachtet. In der Studie IXORA-S wiesen insgesamt drei Patienten aus der adjustierten IXORA-S Population einen Therapieabbruch aufgrund von UE auf.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bewertung des IQWiG

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Ixekizumab bei Kindern und Jugendlichen überträgt der pU den Zusatznutzen von Ixekizumab im Anwendungsgebiet von Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis. Hierzu zieht er die Ergebnisse der Studie IXORA-S (4) heran. Den Ergebnissen zu Erwachsenen stellt der pU Daten zu Ixekizumab für Kinder und Jugendliche aus der Studie IXORA-PEDS gegenüber (2;5-7).

Das Vorgehen des pU, aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen bei Kindern und Jugendlichen, Studienergebnisse von Erwachsenen zu übertragen, ist nachvollziehbar. Allerdings ist nicht nachvollziehbar, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet solche ausreichend langen Direktvergleiche für Ixekizumab gegenüber der ZVT nicht vorliegen. Denn solche Direktvergleiche wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt. Beispielsweise liegt für den Wirkstoff Secukinumab, der erst kürzlich, in der Population der vorliegenden Fragestellung, zugelassen wurde, eine Studie mit einem für eine Nutzenbewertung ausreichend langen direkten Vergleich vor (8).

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

In der Studie gab es eine Randomisierung in drei Arme für den Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept oder Placebo und eine Randomisierung in zwei Arme für den Vergleich von Ixekizumab mit Placebo. Da Etanercept nur in einigen Ländern für Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen ist, wurden in diesen Ländern nur Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis für den Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept oder Placebo randomisiert. Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer Plaque-Psoriasis sowie Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis in Ländern ohne eine entsprechende Zulassung von Etanercept wurden auf den Vergleich von Ixekizumab mit Placebo randomisiert. Nach 12 Wochen wurden alle Kinder und Jugendlichen auf eine unverblindete Behandlung mit Ixekizumab bis Woche 60 umgestellt. Somit liegen aus der Studie IXORA-PEDS Ergebnisse zum direkten Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept nur für 12 Wochen vor. Diese Ergebnisse zieht der pU aufgrund der für die Nutzenbewertung zu kurzen Studiendauer des direkten Vergleichs für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heran. Das ist sachgerecht.

Ergebnisse aus dem Studienarm der Studie IXORA-PEDS sind für die Auswertungszeitpunkte Woche 24 und Woche 48 verfügbar. Der pU betrachtet bei seinem Vorgehen ausschließlich Daten zu Ixekizumab zu Woche 24. Zur Woche 48 stellt er ausschließlich Ergebnisse zu Nebenwirkungen dar, obwohl auch Ergebnisse zu Nutzenendpunkten erhoben wurden. Er begründet nicht, warum er den verfügbaren späteren Auswertungszeitpunkt Woche 48 in seinem Vorgehen nicht für alle relevanten Endpunkte berücksichtigt.

Ziel des pU ist eine Übertragung des Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab von der erwachsenen Population in der IXORA-S Studie auf die pädiatrische Population in der IXORA-PEDS Studie.

Der pU berücksichtigt aber die vom G-BA festgelegten ZVT im Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche nicht. Er führt für die weiteren Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur ZVT im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung durch. Dies führt zu einer potenziellen inhaltlichen Unvollständigkeit. Beispielsweise identifiziert der pU zwei Studien zu Ustekinumab nicht (CADMUS (9;10), CADMUS Jr (11;12)). Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU bei der Auswahl der Option der ZVT inkonsistent.

Er wählt zunächst Ustekinumab aus den Optionen der ZVT aus. Bei der Formulierung seiner Fragestellung und der Festlegung der Einschlusskriterien beschränkt sich der pU dann nicht mehr auf Ustekinumab, sondern benennt alle drei Optionen der ZVT (Adalimumab, Etanercept oder Ustekinumab).

Zudem sind die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Übertragung des Zusatznutzens nicht vollständig.

Ergebnisse für die Teilpopulationen legt der pU nur für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte vor sowie Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen. Ergebnisse zu weiteren in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zur Symptomatik wie zum Beispiel zu Juckreiz und Hautschmerz, fehlen.

Der pU bereitet für die Gegenüberstellung der Daten aus den Studien IXORA-PEDS und IXORA-S nur Daten zum Auswertungszeitpunkt Woche 24 auf. Dies ist nicht angemessen, da für beide Studien auch spätere Auswertungszeitpunkte (Woche 48 bzw. Woche 52) vorliegen.

Das Vorgehen des pU bei der Aufarbeitung der Ergebnisse und der Übertragung des Zusatznutzens von Ixekizumab 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 Ixekizumab 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 Ixekizumab umfasste Population der Kinder und Jugendlichen sehr stark eingeschränkt wurde. So sind von der eingeschränkten Population beispielsweise nur Jugendliche, die mit mindestens einer systemischen Therapie vorbehandelt waren, ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von > 50 kg umfasst. Die von der Zulassung umfasste und für die vorliegende Fragestellung relevante Population umfasst aber auch nicht mit einer systemischen Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, sowie Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren und/oder unter 50 kg.

Im Zusammenhang der Übertragung des Zusatznutzens argumentiert der pU zwar, dass eine Übertragung auch auf Kinder im Alter von 6–11 Jahren möglich sei, da in den Studien IXORA-PEDS und IXORA-S jeweils keine bedeutsame Effektmodifikation für das Merkmal Alter beobachtet wurde. Diese Argumentation des pU ist nicht sachgerecht:

- Die vom pU vorgelegten Analysen zu Subgruppenmerkmalen für die Studie IXORA-PEDS beziehen sich auf den randomisierten Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept

cept zu Woche 12 und damit auf einen Vergleich mit deutlich zu kurzer Behandlungsdauer, weswegen der pU diese Studie auch nicht in seine Nutzenbewertung einschließt. Zudem unterscheidet sich der Zulassungsstatus der Optionen der ZVT Etanercept und Ustekinumab voneinander. Ustekinumab ist zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen (13), während Etanercept nur zur Behandlung der schweren Plaque-Psoriasis zugelassen ist (14). Daher wurden für den Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept nur Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Rückschlüsse auf eine fehlende Effektmodifikation durch das Merkmal Alter für den Vergleich von Ixekizumab mit Ustekinumab sowie für alle vom Anwendungsgebiet von Ixekizumab umfassten Kinder und Jugendlichen sind auf Basis der Analysen zum Vergleich mit Etanercept daher nicht per se möglich.

- In der Studie IXORA-S zu Erwachsenen wurde ausschließlich für die Altersgruppen < 65 Jahre und \geq 65 Jahre untersucht, ob eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vorliegt. Aufgrund des hohen Trennwerts wird nicht davon ausgegangen, dass auf Basis dieser Analysen Aussagen zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf Kinder und Jugendliche möglich sind.

Ergänzend stellt der pU Ergebnisse aus der Studie IXORA-PEDS zum Vergleich von Ixekizumab mit Etanercept zu Woche 12 dar, die aus seiner Sicht die Übertragung des Zusatznutzens von Ixekizumab stützen. Die Behandlungsdauer für den Vergleich ist mit 12 Wochen deutlich kürzer als die für die Nutzenbewertung relevante Mindestdauer von 24 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aus diesem Grund zieht der pU die Ergebnisse zu Woche 12 für seine Bewertung nicht heran, sondern stellt sie ergänzend dar.

Dass der pU die Ergebnisse zu Woche 12 aufgrund der für die Nutzenbewertung zu kurzen Behandlungsdauer nicht heranzieht, ist sachgerecht.

Bewertung der AkdÄ

Nach Darstellung des pU sei eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche gegeben, da es gleichgerichtete positive Effekte für Ixekizumab sowie ein ähnliches Verträglichkeitsprofil gäbe. Zudem zeige sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter in den Studien IXORA-S und IXORA-PEDS. Darüber hinaus würden Pharmakologie, Erkrankungsmanifestation und Verlauf in den verschiedenen Altersgruppen übereinstimmen.

Hierzu wird nach Auffassung der AkdÄ vom IQWiG zurecht angeführt, dass in der Studie IXORA-S zu Erwachsenen ausschließlich für die Altersgruppen < 65 Jahre und \geq 65 Jahre auf Effektmodifikation durch das Alter untersucht wird.

Die Gleichsetzung hinsichtlich verschiedener Alterseffekte berücksichtigt zudem nicht die vorhandene Datenlage. Die Altersverteilung der Psoriasis ist zweipipflig (One peak occurred at age 16 years for females and 22 years for males, with another peak at age 60 years for females and 57 years for males.) (15). Die beiden Gruppen unterscheiden sich im Hinblick auf Genetik (HLA-Typen), Verlauf (unterschiedliche Relapse-Raten, Befall der Körperoberfläche, ggf. auch Ansprechbarkeit auf eine Therapie, sowie die Notwendigkeit einer systemischen Therapie (15;16). Fraglos besteht das IXORA-PEDS

Kollektiv nur aus „early onset“-Psoriasis-Patienten, aber aus den vorgelegten Daten geht nicht hervor, wie sich die „early-“ und „late“-Fälle in der IXORA-S Studie verteilen, auf deren Ergebnisse Bezug genommen wird.

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sich Kinder mit Plaque-Psoriasis auch immunpathogenetisch von Erwachsenen unterscheiden (significantly higher levels of IL-22 expressing cells and significantly lower levels of IL-17 expressing cells than affected adults) (17).

Insgesamt schließt sich die AkdÄ den Begründungen des IQWiG zur Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab an und konstatiert übereinstimmend mit dem IQWiG, dass der pU in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber der ZVT bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von sechs Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen, vorgelegt hat.

Daraus ergibt sich für die AkdÄ kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der ZVT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fazit

Die AkdÄ sieht für Ixekizumab im Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab einem Alter von sechs Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen, **keinen Zusatznutzen**.

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Taltz 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen". Stand: Juni 2020.
2. Paller AS, Seyger MMB, Alejandro Magarinos G et al.: Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). Br J Dermatol 2020; 183: 231-241.
3. European Medicines Agency (EMA): Taltz® - Ixekizumab: Assessment report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-3943-ii-0031-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 20. November 2020). Amsterdam, 28. Mai 2020.
4. Reich K, Pinter A, Lacour JP et al.: Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Br J Dermatol 2017; 177: 1014-1023.
5. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003331-38. Letzter Zugriff: 20. November 2020.
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03073200?view=results>. Letzter Zugriff: 20. November 2020.
7. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003331-38/results>. Letzter Zugriff: 20. November 2020.
8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02471144>. Letzter Zugriff: 20. November 2020.
9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01090427>. Letzter Zugriff: 20. November 2020.
10. Landells I, Marano C, Hsu MC et al.: Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. J Am Acad Dermatol 2015; 73: 594-603.
11. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02698475?term=NCT02698475&draw=2&rank=1>. Letzter Zugriff: 20. November 2020.

12. Philipp S, Menter A, Nikkels AF et al.: Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients (≥ 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. *Br J Dermatol* 2020; 183: 664-672.
13. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Stelara® 45 mg Injektionslösung; 90 mg Injektionslösung; 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Februar 2020.
14. Pfizer Europe MA EEIG: Fachinformation "Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel® 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze". Stand: September 2020.
15. Henseler T, Christophers E: Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450-456.
16. Singh S, Kalb RE, de Jong E et al.: Effect of age of onset of psoriasis on clinical outcomes with systemic treatment in the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *Am J Clin Dermatol* 2018; 19: 879-886.
17. Cordoro KM, Hitraya-Low M, Taravati K et al.: Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 417-424.