

Update – Neue Arzneimittel

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

Ixekizumab (Taltz®) (frühe Nutzenbewertung)

In Kürze

- Mit dem Interleukin-Antagonisten Ixekizumab wurde ein weiteres biologisch hergestelltes Arzneimittel für Patienten mit einer Plaque-Psoriasis zugelassen und in den Markt eingeführt.
- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, lagen für das **IQWiG** keine verwertbaren Daten und somit auch kein Zusatznutzen vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Daten aus der Studie RHBZ wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil ein zu großer Anteil der Patienten mit einer Phototherapie vorbehandelt war.
Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind, sieht das **IQWiG** anhand der vorgelegten Ergebnisse der Studie IXORAS positive und negative Effekte für Ixekizumab. Zusammenfassend ergibt sich für diese Patientengruppe ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ixekizumab.
- Die **AkdÄ** sieht für die Patientengruppe mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ebenso wie das **IQWiG** aufgrund der fehlenden Daten keinen Zusatznutzen für Ixekizumab.
Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie inklusive Phototherapie nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, sieht die **AkdÄ** einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab.

- Der **G-BA** beauftragte das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung der Studie RHBZ unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen. Die ergänzende Bewertung des IQWiG ergab positive Effekte bei PASI 100 und Hautschmerz, bei der Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals sowie bei der Lebensqualität und beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der G-BA bescheinigte Ixekizumab daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien nicht angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorlag, sieht der **G-BA** für Ixekizumab positive Effekte bei der Morbidität (PASI 100) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die für den G-BA durch negative Effekte bei den nicht schweren Nebenwirkungen sowie beim Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort nicht infrage gestellt wurden. Für den dem IQWiG zur nachträglichen Bewertung vom G-BA in Auftrag gegebenen Endpunkt Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) bei Patienten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab. Zusammenfassend stellte der G-BA einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen fest.

Die Plaque-Psoriasis ist mit einer Prävalenz von 2 % in der europäischstämmigen Bevölkerung eine häufige Hauterkrankung. Dem Krankheitsverlauf und den Leitlinien entsprechend erfolgt die Behandlung einer Plaque-Psoriasis 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 erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, sind grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat (MTX) zugelassen.
- Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, MTX oder PUVA nicht ansprechen, diese nicht vertragen oder Kontraindikationen dagegen haben, sind grundsätzlich die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Secukinumab und Ustekinumab sowie der PDE-Antagonist Apremilast zugelassen.

Mit dem Interleukin-Antagonisten Ixekizumab wurde ein weiteres biologisch hergestelltes Arzneimittel für diese Patientengruppen zugelassen und in den Markt eingeführt.

Für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ergaben sich für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, zwei Fragestellungen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ixekizumab

| Fragestellung | Indikation | ZVT |
|---------------|--|--|
| A | Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind. | Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) |
| B | Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschl. Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. | Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab |

ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie; PUVA: Psoralen und UVA-Licht.

Fragestellung A

- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, lagen weder für das IQWiG noch für die AkdÄ zunächst verwertbare Daten vor, sodass im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen gesehen wurde (1-3).
- In seinem Dossier zu Ixekizumab legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) in Modul 4 A für die Indikation Plaque-Psoriasis bei Patientinnen und Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind, die Studie RHBZ vor. Diese Studie wurde vom IQWiG zunächst nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil ein zu großer Anteil der Patienten bereits mit einer Phototherapie vorbehandelt war. Der G-BA beauftragte das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung dieser Studie unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen. Die Studie RHBZ ist eine kontrollierte Studie mit Psoriasis-Patienten, die noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Die 24-wöchige Studie hatte ein offenes, dreiarmliges Design, die klinischen Endpunkte (u. a. PASI, Erscheinungsfreiheit Gesicht-/Hals-Bereich, Erscheinungsfreiheit Genitalbereich) wurden verblindet erhoben. Die Patienten erhielten randomisiert Ixekizumab oder Methotrexat oder Fumarsäureester. Für die Nutzenbewertung wurde aufgrund der Vortherapien nur eine Teilpopulation (n = 131) der Studie herangezogen: Ixekizumab (n = 40), Fumarsäureester (n = 43), Methotrexat (n = 48). Die ergänzende Bewertung des IQWiG ergab positive Effekte bei PASI 100 und Hautschmerz, bei der Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals sowie bei der Lebensqualität und beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der G-BA bescheinigte Ixekizumab daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (4-6).

Tabelle 2: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Ixekizumab, Fragestellung A

| Dossierbewertung IQWiG | Stellungnahme AkdÄ | IQWiG-Addendum zur frühen Nutzenbewertung | Beschluss G-BA |
|----------------------------|----------------------------|---|---|
| Zusatznutzen nicht belegt. | Zusatznutzen nicht belegt. | Ergänzenden Auswertungen der Studie RHBZ: Positive Effekte bei PASI 100 und Hautschmerz, bei der Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals sowie bei der Lebensqualität und beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. | Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen. |

Fragestellung B

- Grundlage der Nutzenbewertung war die die vom pU eingereichte IXORAS-Studie, eine zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch laufende randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sie vergleicht Ixekizumab mit Ustekinumab bei Psoriasis-Patienten, die ein Therapieversagen, eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einer systemischen Therapie (einschließlich Methotrexat, Ciclosporin, Phototherapie) haben. Insgesamt wurden 302 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Ixekizumab (n = 136) oder Ustekinumab (n = 166) zugeteilt. Die Bewertung basierte auf der geplanten Interimsanalyse zu Woche 24.
- Das **IQWiG** sieht auf der Grundlage der vorgelegten IXORAS-Studie sowohl positive als auch negative Effekte für Ixekizumab. Für die Endpunktkategorie Morbidität (Remission PASI 100) konstatiert es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität beim Endpunkt Dermatology Quality of Life Index (DLQI; 0 oder 1) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlich höheren Schaden. Dieser stellt die positiven Effekte von Ixekizumab jedoch nicht infrage. Zusammenfassend ergibt sich für diese Patientengruppe ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab (1;2).
- Die **AkdÄ** stimmt der oben genannten Bewertung des IQWiG zu und sieht somit auch einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen. Es handelt sich um eine Einzelstudie mit (relativ) begrenzter Patientenzahl und kurzer Beobachtungsdauer. 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. 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. 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. Wegen der bisher begrenzten Beobachtungsdauer und im Hinblick auf den undulierenden Krankheitsverlauf der Plaque-Psoriasis fordert die AkdÄ allerdings weitere Daten zur Effektivität und Sicherheit von Ixekizumab (3).

- Der **G-BA** sieht wie das IQWiG positive Effekte bei der Morbidität (PASI 100) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der negative Effekt bei den nicht schweren Nebenwirkungen sowie beim Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort stellte für den G-BA die positiven Effekte von Ixekizumab ebenfalls nicht infrage. Bei den Endpunkten PASI 90 und PASI 75 zeigten sich keine vom PASI 100 abweichenden Ergebnisse. Bei den krankheitsspezifischen Symptomen Hautschmerz und Juckreiz konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen gezeigt werden. Es wäre zu erwarten gewesen, dass sich die Unterschiede im PASI auch bei diesen Symptomen widerspiegeln. Für den dem IQWiG zur nachträglichen Bewertung vom G-BA in Auftrag gegebenen Endpunkt Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn ein Nagelbefall vorlag, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab. Zusammenfassend stellte der G-BA einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen fest (4-6).

Tabelle 3: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Ixekizumab, Fragestellung B

| Dossierbewertung IQWiG | Stellungnahme AkdÄ | IQWiG-Addendum zur frühen Nutzenbewertung | Beschluss G-BA |
|--|--|--|------------------------------------|
| Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen. | Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen. | Bewertung des Endpunkts Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) der Studie IXORAS: Bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn ein Nagelbefall vorlag, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab. | Hinweis auf geringen Zusatznutzen. |

Literatur

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 514 Ixekizumab (Plaque Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A17-07 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/A17-07_Ixekizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V-V1-0.pdf. Stand: 30. Mai 2017.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 528 Ixekizumab - Addendum zum Auftrag A17-07 (Ixekizumab, Plaque Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A17-30 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/A17-30_Ixekizumab_Addendum-zum-Auftrag-A17-07_V1-0.pdf. Stand: 28. Juli 2017.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Ixekizumab), Nr. 514, A17-07, Version 1.0, Stand: 30. Mai 2017. Berlin, 22. Juni 2017.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Ixekizumab: <http://www.kbv.de/html/30224.php>. Letzter Zugriff: 29. November 2017.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 - Ixekizumab: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=b5be1824e4483588deb79ddc05c14ede&page.navid=detaillsearchlisttodetaillsearchdetail&fts_search_list.selected=8b0251d34cbb84ac&fts_search_list.destHistoryId=78373. Berlin, 17. August 2017.
- 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 - Ixekizumab: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf. Berlin, 17. August 2017.

Dieser Artikel wurde am 17. Januar 2018 vorab online veröffentlicht.